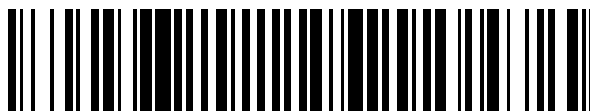


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 216**

51 Int. Cl.:

C07D 223/16 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2003 E 09168438 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2013 EP 2133340**

54 Título: **Nuevos derivados de benzazepina**

30 Prioridad:

20.12.2002 GB 0229820

02.06.2003 GB 0312607

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

17.04.2013

73 Titular/es:

GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)
980 Great West Road
Brentford, Middlesex TW8 9GS , GB

72 Inventor/es:

SEHMI, SANJEET SINGH;
WILSON, DAVID MATTHEW;
WITHERINGTON, JASON;
BAMFORD, MARK JAMES y
DEAN, DAVID KENNETH

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 401 216 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

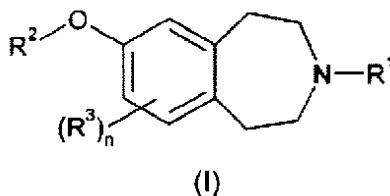
Nuevos derivados de benzazepina.

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

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

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

La presente invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables:



en la cual:

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

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

ES 2 401 216 T3

- 1-Benzotiazol-6-il-1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-metanona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-piridin-4-il-metanona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-[4-(1-pirrolidin-1-il-metanoil)-fenil]-metanona;
- 5 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-tiofen-3-il-metanona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-furan-3-il-metanona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-piperidin-1-il]-1-tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
 1-[(R)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
- 10 1-[(R)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidin-1-il]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
 1-[(S)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidin-1-il]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
 1-[(S)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidin-1-il]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-(metanesulfonil-fenil)-metanona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-pirazin-2-il-metanona;
- 15 5-{1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-metanoil}-1H-piridona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-metanona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-3-metoxi-propan-1-ona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-metanona;
- 20 4-{1-[4-(3-ciclopentil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)piperidin-1-il]-metanoil}-benzonitrilo;
 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-piperidin-1-il]-1-[4-(1-pirrolidin-1-il-metanoil)-fenil]-metanona;
 4-{1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-metanoil}-benzonitrilo;
- 25 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-piridin-4-il-metanona;
 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-quinolin-6-il-metanona;
 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-[4-(1-pirrolidin-1-il-metanoil)-fenil]metanona;
 1-bifenil-4-il-1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-metanona;
- 30 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopentil-metanona;
 4-{1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-piperidin-1-il]-metanoil}-benzonitrilo;
 4-{1-[(R)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-metanoil}-benzonitrilo;
 4-{1-[(R)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidin-1-il]-metanoil}-benzonitrilo;
 4-{1-[(S)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidin-1-il]-metanoil}-benzonitrilo;
- 35 4-{1-[(S)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidin-1-il]-metanoil}-benzonitrilo;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-metanona;
 1-ciclobutil-1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-metanona;

- 4-1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-piperidin-1-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
 1-[(R)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
 1-[(R)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
 5 1-[(S)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
 diisopropilamida de ácido 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-pirrolidin-1-il-metanona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-piperidin-1-il-metanona;
 1-[(S)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
 10 dietilamida de ácido 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona;
 isopropil-(2-metoxi-etil) amida de ácido 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;
 15 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-metanona;
 isopropilamida de ácido 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;
 (4-fluoro-fenil)-amida de ácido 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;
 2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida;
 20 2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-fenil-acetamida;
 2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-1-pirrolidin-1-il-etanona;
 2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-1-pirrolidin-1-il-etanona;
 3-ciclobutil-7-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
 4-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidina-1-sulfonil]-benzonitrilo;
 25 3-ciclobutil-7-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-piperidin-4-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
 4-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-piperidina-1-sulfonil]-benzonitrilo;
 4-[(R)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-pirrolidina-1-sulfonil]-benzonitrilo;
 4-[(R)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidina-1-sulfonil]-benzonitrilo;
 4-[(S)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidina-1-sulfonil]-benzonitrilo;
 30 3-ciclobutil-7-(2,4-difluoro-benciloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
 3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzonitrilo;
 3-ciclobutil-7-(3-metoxi-benciloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
 3-ciclobutil-7-(piridin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
 3-ciclobutil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
 35 3-ciclobutil-7-(piridin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
 2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzonitrilo;

ES 2 401 216 T3

- 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzonitrilo;
- 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-1-metil-1H-quinolin-2-ona;
- 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzoato de metilo;
- ácido 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzoico;
- 5 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-fenil]-1-pirrolidin-il-metanona;
- 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-fenil]-1-morfolin-4-il-metanona;
- 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-fenil]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona;
- 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-fenil]-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- 10 3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzoato de metilo;
- ácido 3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzoico;
- 1-[3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-fenil]-1-pirrolidin-il-metanona;
- 1-[3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-fenil]-1-morfolin-4-il-metanona;
- 1-[3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-fenil]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona;
- 15 1-[3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-fenil]-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-nicotinonitrilo;
- 3-ciclobutil-7-(piridin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
- 20 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona;
- 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-nicotinamida;
- 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N,N-dimetil-nicotinamida;
- 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-etil-N-metil-nicotinamida;
- 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-ciclopentil-nicotinamida;
- 25 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-1-piperidin-1-il-metanona;
- 1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona;
- 1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-4-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona;
- 1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
- 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-2-il]-1-piperidin-1-il-metanona;
- 30 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-2-il]-1-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-metanona;
- 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-2-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona;
- 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-2-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
- 1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
- 1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-1-piperidin-1-il-metanona;
- 35 3-ciclobutil-7-(pirazin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-ciclobutil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

ES 2 401 216 T3

- 7-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-3-Ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirazina-2-carboxilato de metilo;
- ácido 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirazina-2-carboxílico;
- 1-[5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirazin-2-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
- 5 etilmetilamida de ácido 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirazina-2-carboxílico;
- 1-[5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirazin-2-il]-1-piperidin-4-il-metanona;
- 1-[5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirazin-2-il]-1-pirrolidin-4-il-metanona;
- 3-ciclobutil-7-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-fenil]-1-morfolin-4-il-metanona;
- 10 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-ciclopropilmetil-benzamida;
- 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-fenil]-1-pirrolidin-1-il-metanona;
- N-ciclobutil-4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-benzamida;
- 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N,N-dietil-benzamida;
- N-(2-ciano-etil)-4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-metil-benzamida;
- 15 1-[3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-fenil]-1-morfolin-4-il-metanona;
- 3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-ciclopropilmetil-benzamida;
- 3-ciclobutil-7-[4-(morfolino-4-sulfonil)-fenoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N,N-dietil-bencenosulfonamida;
- 7-benciloxi-3-ciclohexil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 20 3-ciclobutil-7-[[2-(1-piperidinil)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-[[2-(1-pirrolidinil)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-[[2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 5-[[3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]-N-metil-2-pirimidinamina;
- 3-ciclobutil-7-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 25 1-[4-{{4-[[3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]-1-piperidinil}carbonil}fenil]-2-pirrolidinona;
- 3-ciclobutil-7-[[1-{{3-(metilsulfonil)fenil}carbonil}-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-[[1-{{1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiran-6-il}carbonil}-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-[[3-(3S)-3-pirrolidinilmetil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 30 3-ciclobutil-7-[[3-(3S)-3-piperidinilmetil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-[[3-(3S)-3-piperidiniloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-[[3-(3S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-3-piperidinil]metil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-[[3-(3S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-[[3-(3S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-3-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 35 4-[[3-(3S)-3-[[3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]metil]-1-piperidinil]carbonil] benzonitrilo;
- 4-[[3-(3S)-3-[[3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]metil]-1-pirrolidinil]carbonil] benzonitrilo;

- 4-((3S)-3-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil)carbonil) benzonitrilo;
 3-ciclobutil-7-(((3S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbbonil)-3-pirrolidinil]metil)oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 5 3-ciclobutil-7-(((3S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbbonil)-3-piperidinil]metil)oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-(((3S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbbonil)-3-piperidinil]oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 6-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-3-piridinacarbonitrilo;
- 6-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-N-(ciclopropilmetil)-3-piridinacarboxamida;
- 10 7-((1-[5-(1-azetidilcarbonil)-2-piridinil]-4-piperidinil)oxi)-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-((1-[5-(4-morfolinilcarbonil)-2-piridinil]-4-piperidinil)oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 6-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-N-metil-3-piridinacarboxamida;
- 2-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-4-piridinacarbonitrilo;
- 3-ciclobutil-7-[[1-(2-pirazinil)-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 15 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoato de etilo;
- ácido 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoico;
- 3-ciclobutil-7-[[4-oxo-4-(1-piperidinil)butil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-[[4-oxo-4-(1-pirrolidinil)butil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-ciclopentilbutanamida;
- 20 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbutanamida;
- 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(1-metiletil)-2-pirazinacarboxamida;
- 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-pirazinacarboxamida;
- 7-[[5-(1-azetidilcarbbonil)-2-pirazinil]oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N,N-dietil-2-pirazinacarboxamida;
- 25 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-[2-(metiloxi)etil]-2-pirazinacarboxamida;
- 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-2-pirazinacarboxamida;
- 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirimidinacarbonitrilo;
- ácido 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirimidinedicarboxílico;
- 3-ciclobutil-7-[[2-(4-morfolinilcarbonil)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 30 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(ciclopropilmetil)-2-pirimidinacarboxamida;
- 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-2-pirimidinacarboxamida;
- 7-[[2-(1-azetidilcarbonil)-5-pirimidinil]oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-metil-2-pirimidinacarboxamida;
- N-ciclobutil-5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirimidinacarboxamida;
- 35 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-pirimidinacarboxamida;
- 3-ciclobutil-7-[[2-(1-pirrolidinilcarbonil)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-[[2-(1-piperidinilcarbonil)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

ES 2 401 216 T3

- 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-2-piridinacarboxamida;
 ácido 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-piridinacarboxílico;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-2-piridinacarboxamida;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-2-piridinacarboxamida;
 5 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-metil-2-piridinacarboxamida;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N,N-dietil-2-piridinacarboxamida;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-[2-(metiloxi)etil]-2-piridinacarboxamida;
 3-ciclobutil-7-[[6-(1-pirrolidinilcarbonil)-3-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[6-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 10 3-ciclobutil-7-[[6-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilcarbonil)-3-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-ciclopentil-2-piridinacarboxamida;
 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinacarboxilato de metilo;
 ácido 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinacarboxílico;
 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-ciclopropil-3-piridinacarboxamida;
 15 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(1-metiletil)-3-piridinacarboxamida;
 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-3-piridinacarboxamida;
 N-ciclobutil-6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinacarboxamida;
 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-piridinacarboxamida;
 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N,N-dietil-3-piridinacarboxamida;
 20 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-[2-(metiloxi)etil]-3-piridinacarboxamida;
 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-[2-(metiloxi)etil]benzamida;
 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbenzamida;
 3-ciclobutil-7-(3-piridiniloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-piridinacarbonitrilo;
 25 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 N-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}acetamida;
 3-ciclobutil-7-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 N-{2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1,3-tiazol-5-yl}acetamida;
 30 3-ciclobutil-7-[(5-nitro-2-thienil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E211)
 N-{5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-thienil}acetamida;
 3-ciclobutil-7-[[6-(metiloxi)-3-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2(1H)-piridinona;
 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}etanona;
 35 3-ciclobutil-7-[[5-(1H-pirazol-5-il)-2-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

ES 2 401 216 T3

- 3-ciclobutil-7-[[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-piperidinona;
- 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-azetidina;
- 3-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-1,3-oxazolidin-2-ona;
- 5 3-ciclobutil-7-[[5-(1H-pirazol-1-il)-2-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-[[5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 6-[(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-3-piridinacarboxamida;
- N-metil-6-[[3-(2-metilciclopentil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]-3-piridinacarboxamida;
- 6-[(3-ciclobutil-8-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-3-piridinacarboxamida;
- 10 3-ciclobutil-7-yodo-8-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-[[6-metil-4-(metiloxi)-2-quinolinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-[[4-(metiloxi)-1,7-naftiridin-2-il]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-(1,5-naftiridin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- N-{7-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-6-metil-1,8-naftiridin-2-il}acetamida;
- 15 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2,3-piridinadicarboxilato de dimetilo;
- 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2,3-piridinacarboxilato disódico;
- 2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-5H-pirrol[3,4-b]piridina-5,7(6H)-diona;
- 2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
- 2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-b]piridin-5-ona;
- 20 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinamina(E236)
- [6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-amida de ácido morfolin-4-carboxílico;
- [6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;
- [6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;
- N-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il] isobutiramida;
- 25 [6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-amida de ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico;
- 3-ciclobutil-7-[5-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-piridin-2-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-ciclobutil-7-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-pirazina-2-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- N-{4-[5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-acetamida;
- 30 3-ciclobutil-7-(3,5-dimetil-piridin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-ciclobutil-7-[5-(morfolina-4-sulfonil)-piridin-2-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-ciclobutil-7-(2-metil-furo[2,3-c]piridin-7-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-4-etoxi-nicotinonitrilo;
- 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-2-metil-nicotinonitrilo;
- 35 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-5-metil-2-pirrolidinona;
- 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-3-metil-2-imidazolidina;

ES 2 401 216 T3

- (4R)-1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-4-hidroxi-2-pirrolidinona;
 N-metil-6-[[3-(3-metilciclopentil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]-3-piridinacarboxamida;
 5-[(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-2-pirazinacarboxamida;
 N-metil-5-[[3-(3-metilciclopentil)-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]-2-pirazinacarboxamida;
- 5 1-{3-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinil}-2-pirrolidinona;
 7-[(5-cloro-2-pirazinil)oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
 1-{5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinil}-2-pirrolidinona;
 7-[(5-bromo-2-pirazinil)oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
 3-{5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinil}-1,3-oxazolidin-2-ona;
- 10 3-ciclobutil-7-[5-(1,1-dioxi--2-isotiazolidin-2-il)-piridin-2-iloxi]-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-imidazolidinona;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinacarboxamida;
 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-3-(metiloxi)benzamida;
 2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]benzonnitrilo;
- 15 3-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-4-(metiloxi)benzamida;
 3-cloro-4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbenzamida;
 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N,3-dimetilbenzamida;
 3-ciclobutil-8-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina-7-carbonitrilo;
 3-ciclobutil-7-[(2-fluorofenil)oxi]-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
- 20 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorobenzonnitrilo;
 ácido 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorobenzoico;
 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluoro-N-metilbenzamida;
 3-ciclobutil-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)oxi]-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
 1-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorofenil}-2-pirrolidinona;
- 25 N-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorofenil}acetamida;
 1-[3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-fenil]-1-pirrolidin-1-il-metanona;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(tetraidro-2H-piran-4-il)-2-piridinacarboxamida;
 3-ciano-4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbenzamida;
 3-ciclobutil-7-[[6-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridazinil]oxi]-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
- 30 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-3-piridazinacarboxamida;
 6-[(3-Ciclobutil-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-metil-3-piridazinacarboxamida;
 3-ciclobutil-7-[[4-(4-morfolinil)-4-oxobutil]oxi]-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[1-[[4-(4-morfolinil)fenil]carbonil]-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[1-(ciclopropilacetil)-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;
- 35 3-ciclobutil-7-[[1-[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetraidro-1H-3-benzazepina;

3-ciclobutil-7-[[trans-4-(4-morfolinilcarbonil)ciclohexil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; o

3-ciclobutil-7-[[6-(4-morfolinil)-2-pirazinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Los compuestos según la invención, son, en general, los Ejemplos E1-E288 que se indican más abajo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

10 R^2 representa -alquilo C_{1-6} , -X-cicloalquilo C_{3-8} , -X-arilo, -X-heterociclilo, -X-heteroarilo, -X-cicloalquil C_{3-8} -Y-cicloalquilo C_{3-8} , -X-cicloalquil C_{3-8} -Y-arilo, -X-cicloalquil C_{3-8} -Y-heteroarilo, -X-cicloalquil C_{3-8} -Y-heterociclilo, -X-aril-Y-cicloalquilo C_{3-8} , -X-aril-Y-arilo, -X-aril-Y-heteroarilo, -X-aril-Y-heterociclilo, -X-heteroaril-Y-cicloalquilo C_{3-8} , -X-heteroaril-Y-arilo, -X-heteroaril-Y-heteroarilo, -X-heteroaril-Y-heterociclilo, -X-heterocicilil-Y-cicloalquilo C_{3-8} , -X-heterocicilil-Y-arilo, -X-heterocicilil-Y-heteroarilo, -X-heterocicilil-Y-heterociclilo; y

Y representa un enlace, alquilo C_{1-6} , CO, O o SO_2 ; y

15 R^4 , R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , arilo, heterociclilo o heteroarilo, o $-NR^5R^6$ puede representar un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno.

Un grupo específico de compuestos de fórmula (I) que pueden mencionarse son aquellos en los que R^2 representa -X-heterociclilo, -X-heterocicilil-Y-cicloalquilo C_{3-8} , -X-heterocicilil-Y-arilo, -X-heterocicilil-Y-heteroarilo o -X-heterocicilil-Y-heterociclilo, y dichos grupos heterociclilo están unidos a X mediante un átomo de carbono.

20 Los grupos alquilo, por sí solos o como parte de otro grupo, pueden ser lineales o ramificados, y los grupos alcoxi y alcanilo se interpretarán de forma similar. Los restos alquilo son más preferiblemente alquilo C_{1-4} , por ejemplo metilo o etilo. El término "halógeno" se utiliza en la presente para describir, a menos que se indique lo contrario, un grupo seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo.

25 Las referencias a "arilo" incluyen referencias a anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos (por ejemplo fenilo) y anillos aromáticos carbocíclicos bicíclicos (por ejemplo naftilo) o anillos benzocondensados carbocíclicos (por ejemplo cicloalquilo C_{3-8} condensado con un anillo de fenilo, como dihidroindenilo o tetrahidronaftalenilo).

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

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

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

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

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

Preferiblemente, R^2 representa:

hidrógeno;

- alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo o propilo) opcionalmente sustituido con un grupo -CO₂R⁴ o -CONR⁵R⁶;
- X-cicloalquil C₃₋₈-Y-heterociclilo (por ejemplo -X-ciclohexil-Y-morfolinilo);
- X-arilo (por ejemplo -X-fenilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno (por ejemplo flúor, yodo o cloro), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo metoxi), -CO₂R⁴, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -SO₂NR⁵R⁶ o ciano;
- 5 -X-aril-Y-heterociclilo (por ejemplo -X-fenil-Y-piperazinilo, -X-fenil-Y-pirrolidinilo o -X-fenil-Y-morfolinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O, halógeno (por ejemplo flúor) o R⁴;
- X-heteroarilo (por ejemplo -X-piridinilo, -X-pirazinilo, -X-pirimidinilo, -X-piridazinilo, -X-quinolinilo, -X-pirrolopiridinilo, -X-furopiridinilo, -X-naftiridinilo, -X-tiazolilo o -X-tienilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno (por ejemplo bromo o yodo), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo metoxi o etoxi), ciano, nitro, -OR⁴, -COR⁴, -CO₂R⁴, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -CONR⁵R⁶ o =O;
- 10 -X-heteroaril-Y-arilo (por ejemplo -X-pirazinil-Y-fenilo) opcionalmente sustituido con un grupo (alquil C₁₋₆)sulfonilo (por ejemplo -SO₂Me) o -NR⁵COR⁶;
- X-heteroaril-Y-heteroarilo (por ejemplo -X-piridinil-Y-pirazol, -X-piridinil-Y-oxadiazolilo, -X-piridinil-Y-oxazolilo o -X-piridinil-Y-pirazinilo) opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo);
- 15 -X-heteroaril-Y-heterociclilo (por ejemplo -X-piridinil-Y-morfolinilo, -X-piridinil-Y-pirrolidinilo, -X-piridinil-Y-piperidinilo, -X-piridinil-Y-tiomorfolinilo, -X-piridinil-Y-tetrahidropiranilo, -X-piridinil-Y-imida-zolidinilo, -X-piridinil-Y-tetrahidrooxazepinilo, -X-piridinil-Y-azetidinilo, -X-piridinil-Y-oxazolidinilo, -X-piridinil-Y-isotiazolidinilo, -X-pirazinil-Y-morfolinilo, -X-pirazinil-Y-piperidinilo, -X-pirazinil-Y-pirrolidinilo, -X-pirazinil-Y-tiomorfolinilo, -X-pirazinil-Y-oxazolidinilo, -X-pirazinil-Y-azetidinilo, -X-pirazinil-Y-tetrahidro-piranilo o -X-piridazinil-Y-morfolinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), -OR⁴ o halógeno (por ejemplo cloro o bromo);
- 20 -X-heterociclilo (por ejemplo -X-piperidinilo o -X-pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un grupo (alquil C₁₋₆)sulfonilo (por ejemplo -SO₂Me), (alcoxi C₁₋₆)carbonilo (por ejemplo -CO-CH₂CH₂OMe), -CO₂R⁴, -COR⁴ o -COR⁵R⁶;
- 25 -X-heterociclil-Y-arilo (por ejemplo -X-piperidinil-Y-fenilo o -X-pirrolidinil-Y-fenilo) opcionalmente sustituido con un grupo halógeno (por ejemplo flúor), ciano, (alquil C₁₋₆)sulfonilo (por ejemplo -SO₂Me), R⁴ o -CONR⁵R⁶;
- X-heterociclil-Y-heterociclilo (por ejemplo -X-piperidinil-Y-tetrahidropiranilo, -X-pirrolidinil-Y-tetrahidropiranilo, -X-piperidinil-Y-dihidrobenzofuranilo, -X-pirrolidinil-Y-morfolinilo, -X-piperidinil-Y-morfo-linilo, -X-piperidinil-Y-tiomorfolinilo, -X-piperidinil-Y-dihidroisoindol, -X-piperidinil-Y-piperazinilo, -X-piperidinil-Y-pirrolidinilo, -X-piperidinil-Y-piperidinilo o -X-piperidinil-Y-dihidrobenzotiopiranilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O o R⁴;
- 30 -X-heterociclil-Y-cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo -X-piperidinil-Y-ciclohexilo, -X-piperidinil-Y-ciclopropilo, -X-piperidinil-Y-ciclobutilo o -X-piperidinil-Y-ciclopentilo); o
- X-heterociclil-Y-heteroarilo (por ejemplo -X-piperidinil-Y-isoquinolinilo, -X-piperidinil-Y-quinolinilo, -X-piperidinil-Y-isoxazolilo, -X-piperidinil-Y-benzo-tiazolilo, -X-piperidinil-Y-tiofenilo, -X-piperidinil-Y-furanilo, -X-piperidinil-Y-pirazinilo, -X-piperidinil-Y-piridilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), =O, ciano o -CONR⁵R⁶.
- 35
- Preferiblemente, X representa un enlace o -CH₂-, más preferiblemente X representa un enlace.
- Preferiblemente, Y representa un enlace, CO, SO₂ o -CO-CH=CH-, más preferiblemente Y representa un enlace o CO, en especial un enlace.
- 40
- Preferiblemente, R⁴ representa hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo, etilo o t-butilo), -alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo -CH₂-ciclopropilo), arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo flúor), heterociclilo (por ejemplo morfolinilo) o heteroarilo (por ejemplo piridinilo o pirazinilo) opcionalmente sustituido con un halógeno (por ejemplo flúor) o alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo metoxi).
- 45
- Preferiblemente, R⁵ y R⁶ representan independiente-mente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo o propilo), -cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo ciclobutilo o ciclopentilo), -alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo -CH₂-ciclopropilo), heterociclilo (por ejemplo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o tetrahidropiranilo) o arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido con un halógeno (por ejemplo flúor), ciano o alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo metoxi), o -NR⁵R⁶ representa un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno (por ejemplo azetidino, morfolinilo,

pirrolidinilo o piperidinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O.

Más preferiblemente, R⁵ y R⁶ representan independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo o etilo), -cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo ciclobutilo o ciclopentilo) o -alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo -CH₂-ciclopropilo).

- 5 De forma particularmente preferible, R² representa hidrógeno;
- alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo o propilo) opcionalmente sustituido con un grupo -CO₂R⁴ (por ejemplo -CO₂Et o -CO₂H) o -CONR⁵R⁶ (por ejemplo -CON(Me)₂, -CON(H)(Me), -CON(H)(ciclopentilo), -CON(H)(fenilo), -CO-pirrolidinilo, -CO-piperidinilo o -CO-morfolinilo);
- 10 -X-cicloalquil C₃₋₈-Y-heterociclilo (por ejemplo -ciclohexil-CO-morfolinilo);
- X-arilo (por ejemplo -fenilo o -CH₂-fenilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno (por ejemplo flúor, yodo o cloro), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo metoxi), -CO₂R⁴ (por ejemplo -CO₂H o -CO₂Me), -CONR⁵R⁶ (por ejemplo -CON(H)Me), -CON(Et)₂ (opcionalmente sustituido con un grupo metoxi), -CON(Me)(Pr) sustituido con un grupo ciano o -CON(H)(-CH₂-ciclopropilo), -NR⁵COR⁶ (por ejemplo -NHCOMe), -SO₂NR⁵R⁶ (por ejemplo -SO₂N(Et)₂) o ciano;
- 15 -X-aril-Y-heterociclilo (por ejemplo -fenilpirrolidinilo, -fenil-CO-pirrolidinilo, -fenil-CO-morfolinilo, -fenil-SO₂-morfolinilo, -CH₂-fenil-CO-pirrolidinilo, -CH₂-fenil-CO-morfolinilo o -CH₂-fenil-CO-piperazinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O, halógeno (por ejemplo flúor) o R⁴ (por ejemplo fenilo (opcionalmente sustituido con un átomo de flúor) o piridilo);
- 20 -X-heteroarilo (por ejemplo -piridinilo, -CH₂-piridinilo, -pirazinilo, -pirimidinilo, -piridazinilo, -quinolinilo, -CH₂-quinolinilo, -pirrolopiridinilo, -furopiridinilo, -naftiridinilo, -tiazolilo o -tienilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno (por ejemplo bromo o yodo), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo metoxi o etoxi), ciano, nitro, -OR⁴ (por ejemplo hidroxilo), -CO₂R⁴ (por ejemplo CO₂H o CO₂Me), -COR⁴ (por ejemplo COMe), -NR⁵R⁶ (por ejemplo -NH₂ o -N(H)(Me)), -NR⁵COR⁶ (por ejemplo NHCOMe, NHCO-i-Pr, -NHCO-pirrolidinilo, -NHCO-piperidinilo, -NHCO-morfolinilo o -NHCO-tetrahidropiranilo), -CONR⁵R⁶ o =O;
- 25 -X-heteroaril-Y-arilo (por ejemplo -pirazinilfenilo) opcionalmente sustituido con un grupo (alquil C₁₋₆)sulfonilo (por ejemplo -SO₂Me) o -NR⁵COR⁶ (por ejemplo -NHCOMe);
- X-heteroaril-Y-heteroarilo (por ejemplo -piridinilpirazol, -piridiniloxadiazolilo, -piridiniloxazolilo o -piridinilpirazinilo) opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo);
- 30 -X-heteroaril-Y-heterociclilo (por ejemplo -piridinil-CO-morfolinilo, -piridinil-CO-pirrolidinilo, -piridinil-CO-piperidinilo, -piridinil-CO-tiomorfolinilo, -piridinilimidazolidinilo, -piridinil-CO-tetrahidro-oxazepinilo, -piridinil-CO-azetidino, -piridiniloxazolidinilo, -piridinilisotiazolidinilo, -pirazinilmorfolinilo, -pirazinil-CO-morfolinilo, -pirazinil-CO-piperidinilo, -pirazinil-CO-pirrolidinilo, -piraziniltiomorfolinilo, -piraziniloxazolidinilo, -pirazinil-CO-azetidino, -pirazinilpiperidinilo, -pirazinilpirrolidinilo, -piridinilpirrolidinilo, -piridinilpiperidinilo, -piridinil-SO₂-morfolinilo o -piridazinil-CO-morfolinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), -OR⁴ (por ejemplo hidroxilo) o halógeno (por ejemplo cloro o bromo);
- X-heterociclilo (por ejemplo -piperidinilo, -CH₂-piperidinilo, -pirrolidinilo o -CH₂-pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un grupo (alquil C₁₋₆)sulfonilo (por ejemplo -SO₂Me), (alcoxi C₁₋₆)carbonilo (por ejemplo -CO-CH₂CH₂OMe), -CO₂R⁴ (por ejemplo -CO₂-t-Bu), -COR⁴ (por ejemplo -COCH₂-ciclopropilo) o -COR⁵R⁶ (por ejemplo -CON(i-Pr)₂, -CON(Et)₂, -CON(i-Pr)(Et) (sustituido con un grupo metoxi), -CON(H)(i-Pr) o -CON(H)(4-fluorfenilo));
- 40 -X-heterociclil-Y-arilo (por ejemplo -piperidinil-CO-fenilo, -pirrolidinil-CO-fenilo, -piperidinil-CO-CH=CH-fenilo, -piperidinil-SO₂-fenilo, pirrolindil-SO₂-fenilo, -CH₂-piperidinil-CO-fenilo, -CH₂-pirrolidinil-CO-fenilo, -CH₂-piperidinil-SO₂-fenilo o -CH₂-pirrolidinil-SO₂-fenilo) opcionalmente sustituido con un grupo halógeno (por ejemplo flúor), ciano, (alquil C₁₋₆)sulfonilo (por ejemplo -SO₂Me), R⁴ (por ejemplo fenilo o morfolinilo) o -CONR⁵R⁶ (por ejemplo -CO-pirrolidinilo sustituido con un grupo =O);
- 45 -X-heterociclil-Y-heterociclilo (por ejemplo -piperidinil-CO-tetrahidropiranilo, -CH₂-piperidinil-CO-tetrahidropiranilo, -pirrolidinil-CO-tetrahidropiranilo, -CH₂-pirrolidinil-CO-tetrahidropiranilo, -piperidinil-CO-dihidrobenzofuranilo, -pirrolidinil-CO-morfolinilo, -CH₂-pirrolidinil-CO-morfolinilo, -piperidinil-CO-morfolinilo, -CH₂-piperidinil-CO-morfolinilo, -piperidinil-CO-tiomorfolinilo, -piperidinil-CO-dihidroisoindol, -piperidinil-CO-piperazinilo, -piperidinil-CO-pirrolidinilo, -piperidinil-CO-piperidinilo o -piperidinil-CO-dihidro-benzotipiranilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O o R⁴ (por ejemplo pirazinilo);
- 50

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

5 -X-heterociclil-Y-heteroarilo (por ejemplo -piperidinil-CO-isoquinolinilo, -piperidinil-CO-quinolinilo, -piperidinil-CO-isoxazolilo, -piperidinil-SO₂-isoxazolilo, -piperidinil-CO-benzotiazolilo, -piperidinil-CO-tiofenilo, -piperidinil-CO-furanilo, -piperidinil-CO-pirazinilo, -piperidinilpirazinilo, -piperidinil-CO-piridinilo o -piperidinilpiridinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), =O, ciano o -CONR⁵R⁶ (por ejemplo -CON(H)(Me), -CON(H)(-CH₂-ciclopropilo), -CO-azetidilo o -CO-morfolinilo).

Más preferiblemente, R² representa

-X-arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido con un grupo CONR⁵R⁶;

10 -X-aril-Y-heterociclilo (por ejemplo -X-fenil-Y- morfolinilo o -X-fenil-Y-pirrolidinilo);

-X-heteroarilo (por ejemplo pirazinilo o piridinilo) opcionalmente sustituido con un grupo CONR⁵R⁶;

-X-heteroaril-Y-heterociclilo (por ejemplo -X-piridinil-Y-morfolinilo, -X-piridinil-Y-pirrolidinilo, -X-piridinil-Y-piperidinilo, -X-piridinil-Y-tiomorfolinilo, -X-pirazinil-Y-morfolinilo, -X-pirazinil-Y-piperidinilo o -X-pirazinil-Y-pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O; o

15 -X-heterociclil-Y-heterociclilo (por ejemplo -X-piperidinil-Y-tetrahidropirano, -X-piperidinil-Y-morfolinilo o -X-pirrolidinil-Y-morfolinilo).

Aún más preferiblemente, R² representa

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

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

30 -X-heteroarilo (por ejemplo -piridinilo, -CH₂-piridinilo, -pirazinilo, -pirimidinilo, -piridazinilo, -quinolinilo, -CH₂-quinolinilo, -pirrolopiridinilo, -furopiridinilo, -naftiridinilo, -tiazolilo o -tienilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno (por ejemplo bromo o yodo), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo metoxi o etoxi), ciano, nitro, -OR⁴ (por ejemplo hidroxilo), -CO₂R⁴ (por ejemplo CO₂H o CO₂Me), -COR⁴ (por ejemplo COMe), -NR⁵R⁶ (por ejemplo -NH₂ o -N(H)(Me)), -NR⁵COR⁶ (por ejemplo NHCOMe, NHCO-i-Pr, -NHCO-pirrolidinilo, -NHCO-piperidinilo, -NHCO-morfolinilo o -NHCO-tetrahidropirano), -CONR⁵R⁶ o =O;

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

40 -X-heterociclil-Y-heterociclilo (por ejemplo -piperidinil-CO-tetrahidropirano, -CH₂-piperidinil-CO-tetrahidropirano, -pirrolidinil-CO-tetrahidropirano, -CH₂-pirrolidinil-CO-tetrahidropirano, -piperidinil-CO-dihidrobencofurano, -pirrolidinil-CO-morfolinilo, -CH₂-pirrolidinil-CO-morfolinilo, -piperidinil-CO-morfolinilo, -CH₂-piperidinil-CO-morfolinilo, -piperidinil-CO-tiomorfolinilo, -piperidinil-CO-dihidroisoindol, -piperidinil-CO-piperazinilo, -piperidinil-CO-pirrolidinilo, -piperidinil-CO-piperidinilo o -piperidinil-CO-dihidro-benzotioipirano) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O o R⁴ (por ejemplo pirazinilo).

45 Lo más preferiblemente, R² representa

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

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

(por ejemplo flúor);

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

-X-heteroarilo (por ejemplo -2-piridinilo o -2-pirazinilo) opcionalmente sustituido con un grupo $-\text{CONR}^5\text{R}^6$; o

-X-heteroaril-Y-heterociclilo en el que dicho grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido con un grupo $=\text{O}$.

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

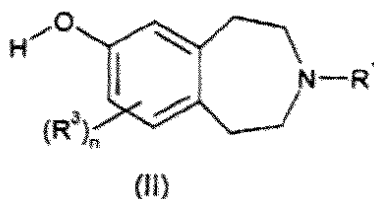
Cuando n representa 1, R^3 es preferiblemente un átomo de halógeno (por ejemplo yodo) o un grupo ciano.

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

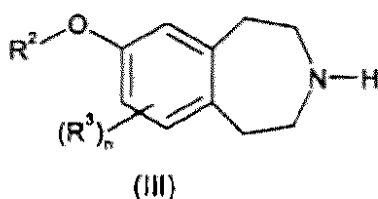
Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisómeras. Se comprenderá que la invención incluye todos los isómeros geométricos y ópticos de estos compuestos y sus mezclas, incluyendo los racematos. Los tautómeros también forman un aspecto de la invención.

15 La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, comprendiendo dicho proceso:

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



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



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

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

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

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

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

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

a una temperatura apropiada, como el reflujo.

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

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

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

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

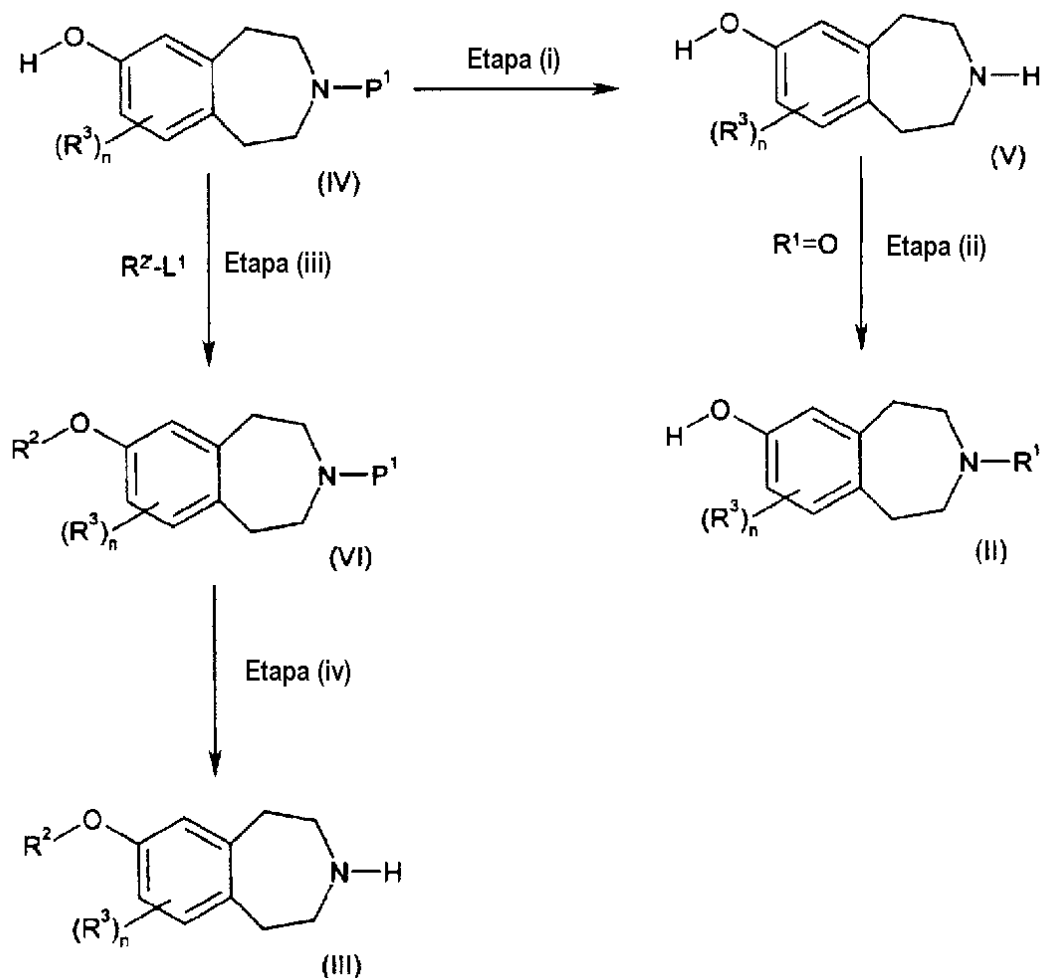
20 El proceso (b) comprende, de forma típica, el uso de una base adecuada, como carbonato de potasio en un disolvente apropiado, como 2-butanona, opcionalmente en presencia de un catalizador como yoduro de potasio a una temperatura apropiada, como el reflujo.

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

30 En el proceso (d), pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores y los medios para su retirada en T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley and Sons, 1991). Los grupos protectores de amina adecuados incluyen sulfonilo (por ejemplo tosilo), acilo (por ejemplo acetilo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxi-carbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo bencilo), que pueden retirarse mediante hidrólisis (por ejemplo utilizando un ácido como ácido clorhídrico en dioxano, o ácido trifluoroacético en diclorometano) o de forma reductora (por ejemplo hidrogenólisis de un grupo bencilo o eliminación reductora de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo utilizando cinc en ácido acético) como resulte apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo ($-COCF_3$) que puede retirarse mediante hidrólisis catalizada por una base o una resina en fase sólida unida a un grupo bencilo, como una resina Merrifield unida a un grupo 2,6-dimetoxibencilo (conector Ellman), que puede retirarse mediante una hidrólisis catalizada por ácido, por ejemplo con ácido trifluoroacético.

40 El proceso (e) puede realizarse utilizando procedimientos de interconversión convencionales, como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática nucleofílica o electrofílica, hidrólisis de éster, formación de enlaces amida o reacciones de acoplamiento mediadas por un metal de transición. Los ejemplos de reacciones de acoplamiento mediadas por un metal de transición útiles como procedimientos de interconversión incluyen las siguientes: reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio entre electrófilos orgánicos, como haluros de arilo, y reactivos organometálicos, por ejemplo ácidos borónicos (reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki); reacciones de aminación y amidación catalizadas por paladio entre electrófilos orgánicos, como haluros de arilo, y nucleófilos, como aminas y amidas; reacciones de amidación catalizadas por cobre entre electrófilos orgánicos (como haluros de arilo) y nucleófilos como amidas; y reacciones de acoplamiento mediadas por cobre entre fenoles y ácidos borónicos.

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



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

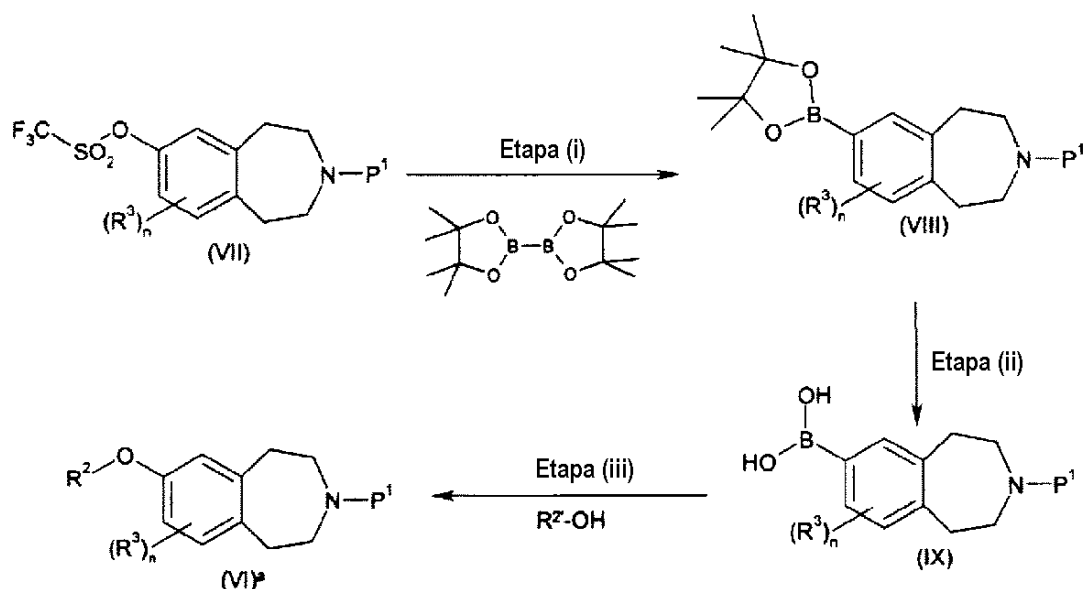
5 La etapa (i) comprende, de forma típica, una reacción de desprotección, por ejemplo, cuando P^1 representa Boc, la reacción de desprotección comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico en dioxano, o ácido trifluoroacético en diclorometano.

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

La etapa (iii) puede realizarse de una manera análoga a la descrita para el proceso (a).

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

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



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

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

10 La etapa (ii) puede realizarse bajo condiciones de oxidación, por ejemplo utilizando peryodato de sodio en presencia de acetato de amonio, en un sistema disolvente adecuado, como acetona y agua, a una temperatura adecuada, por ejemplo la temperatura ambiente.

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

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

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

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

25 incluyendo obesidad, asma, rinitis alérgica, congestión nasal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales.

30 Por tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para utilizar como sustancia terapéutica en el tratamiento o profilaxis de los anteriores trastornos, en particular los deterioros cognitivos en enfermedades como la enfermedad de Alzheimer y trastornos neurodegenerativos relacionados.

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

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento de los anteriores trastornos.

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

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

10 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

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

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

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

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

35 Los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden estar en una forma de dosificación unitaria, y pueden contener excipientes convencionales, como agentes ligantes, cargas, lubricantes para la formación de comprimidos, disgregantes y agentes humectantes aceptables. Los comprimidos pueden revestirse según métodos muy conocidos en la práctica farmacéutica normal.

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

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

50

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

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

Descripción 1

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

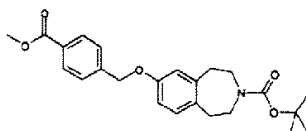
Se suspendieron éster *terc*-butílico del ácido 7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-3-carboxílico (solicitud internacional PCT (2002), documento WO 02/40471) (790 mg, 3 mmol), carbonato de potasio (1,24 g, 9 mmol) y yoduro de potasio catalítico, en 2-butanona (20 ml). Se añadió bromuro de bencilo (536 μ l, 4,5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Los sólidos se filtraron y después se lavaron con acetona. El filtrado se concentró al vacío y el aceite bruto se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:4) para producir el compuesto del título (D1) (1,06 g, 100%), RMN de ^1C (CDCl_3) 7,44 (5H, m), 7,03 (1H, d, J 8,1 Hz), 6,77 (1H, s), 6,74 (1H, dd, J 8,1 y 2,4 Hz), 3,49 (4H, m), 2,84 (4H, m), 1,48 (9H, s).

Descripción 2

20 7-benciloxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepina (D2)

Se disolvió el éster *terc*-butílico del ácido 7-benciloxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-3-carboxílico (D1) (1,06 g, 3 mmol) en diclorometano (15 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (15 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró al vacío y después se coevaporó dos veces con diclorometano. El residuo se disolvió en metanol y se aplicó a una columna de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880/metanol. Las fracciones básicas reunidas se redujeron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:etanol:diclorometano (1:9:90) para producir el compuesto del título (D2) (702 mg, 93%), MS (ES+) m/e 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

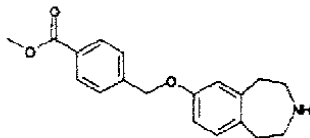
Descripción 3



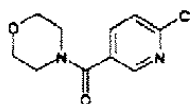
30 Éster *terc*-butílico del ácido 7-(4-metoxicarbonil-benciloxi)-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-3-carboxílico (D3)

Se suspendieron el éster *terc*-butílico del ácido 7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-3-carboxílico (documento WO 02/40471) (5,27 g, 20,0 mmol), carbonato de potasio (8,30 g, 60,0 mmol) y yoduro de potasio catalítico, en butanona (100 ml). Se añadió gota a gota (4-bromometil)benzoato de metilo (5,5 g, 24,0 mmol) disuelto en butanona (50 ml), después de lo cual la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió, los sólidos se filtraron y después se lavó con acetona. El filtrado se concentró al vacío y la mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:4) para producir el compuesto del título (D3), MS (ES+) m/e 344 $[(\text{M}+\text{H})-\text{CO}_2^t\text{Bu}]^+$.

40

Descripción 4**Éster metílico del ácido 4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzoico (D4)**

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

10 Descripción 5**1-(6-cloropiridin-3-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (D5)**

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

Descripciones 6-31

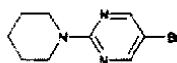
Las descripciones 6-31 (D6-D31) se prepararon y utilizaron sin mayor caracterización utilizando el método descrito para la descripción 5 (D5) a partir del haluro de arilo y la amina apropiados indicados en la tabla:

Descripción	Haluro de arilo	Amina
1-(6-cloropiridin-3-il)-1-pirrolidin-1-ilmetanona (D6)	Cloruro de 6-cloronicotinoilo	Pirrolidina
6-cloronicotinamida (D7)	Cloruro de 6-cloronicotinoilo	Amoniac
6-cloro- <i>N,N</i> -dimetilnicotinamida (D8)	Cloruro de 6-cloronicotinoilo	Dimetilamina
6-cloro- <i>N</i> -etil- <i>N</i> -metilnicotinamida (D9)	Cloruro de 6-cloronicotinoilo	<i>N</i> -etilmetilamina
6-cloro- <i>N</i> -metilnicotinamida (D10)	Cloruro de 6-cloronicotinoilo	Metilamina
6-cloro- <i>N</i> -ciclopentil-nicotinamida (D11)	Cloruro de 6-cloronicotinoilo	Ciclopentilamina
1-(6-cloropiridin-3-il)-1-piperidin-1-ilmetanona (D12)	Cloruro de 6-cloronicotinoilo	Piperidina
1-(2-cloropiridin-4-il)-1-piperidin-1-ilmetanona (D13)	Cloruro de 2-cloroisonicotinoilo	Piperidina
1-(2-cloropiridin-4-il)-1-pirrolidin-1-ilmetanona (D14)	Cloruro de 2-cloroisonicotinoilo	Pirrolidina
1-(2-cloropiridin-4-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (D15)	Cloruro de 2-cloroisonicotinoilo	Morfolina

Descripción	Haluro de arilo	Amina
1-(6-cloropiridin-2-il)-1-piperidin-1-ilmetanona (D16)	Cloruro de 6-cloro-piridin-2-carbonilo	Piperidina
1-(6-cloropiridin-2-il)-1-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)metanona (D17)	Cloruro de 6-cloro-piridin-2-carbonilo	1,1-dióxido de tiomorfolina
1-(6-cloropiridin-2-il)-1-pirrolidin-1-ilmetanona (D18)	Cloruro de 6-cloro-piridin-2-carbonilo	Pirrolidina
1-(6-cloropiridin-2-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (D19)	Cloruro de 6-cloro-piridin-2-carbonilo	Morfolina
1-(2-cloropiridin-3-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (D20)	Cloruro de 2-cloronicotinoilo	Morfolina
1-(2-cloropiridin-3-il)-1-piperidin-1-ilmetanona (D21)	Cloruro de 2-cloronicotinoilo	Piperidina
1-(4-yodofenil)-1-morfolin-4-ilmetanona (D22)	Cloruro de 4-yodobenzoilo	Morfolina
4-yodo-N-ciclopropilmetil-benzamida (D23)	Cloruro de 4-yodobenzoilo	Ciclopropil-metilamina
1-(4-yodofenil)-1-pirrolidin-1-ilmetanona (D24)	Cloruro de 4-yodobenzoilo	Pirrolidina
4-yodo-N-ciclobutil-benzamida (D25)	Cloruro de 4-yodobenzoilo	Ciclobutilamina
4-yodo-N,N-dietilbenzamida (D26)	Cloruro de 4-yodobenzoilo	Dietilamina
4-yodo-N-(2-cianoetil)-N-metilbenzamida (D27)	Cloruro de 4-yodobenzoilo	3-metilamino-propionitrilo
1-(3-yodofenil)-1-morfolin-4-ilmetanona (D28)	Cloruro de 3-yodobenzoilo	Morfolina
3-yodo-N-ciclopropilmetil-benzamida (D29)	Cloruro de 3-yodobenzoilo	Ciclopropil-metilamina
4-(4-yodobencensulfonil)-morfolina (D30)	Cloruro de 4-yodobencensulfonilo	Morfolina
4-yodo-N,N-dietilbencen-sulfonamida (D31)	Cloruro de 4-yodobencensulfonilo	Dietilamina

Descripción 32

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



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

Descripciones 33-35

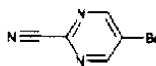
Las descripciones 33-35 (D33-D35) se prepararon utilizando un método análogo al descrito para la descripción 32 (D32), sustituyendo la piperidina por la amina apropiada indicada en la tabla:

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

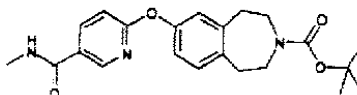
5 Descripciones 36-37

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

Descripción	Amina
6-cloro- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)-3-piridincarboxamida (D36)	Ciclopropilmetilamina
5-(1-azetidilcarbonyl)-2-cloropiridina (D37)	Azetidina

Descripción 38**10 5-bromo-2-pirimidincarbonitrilo (D38)**

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

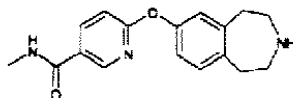
Descripción 39**20 7-({5-[(metilamino)carbonyl]-2-piridinil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D39)**

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

8,8), 7,16 (1H, m), 6,95-6,81 (3H, m), 6,02 (1H, a), 3,57 (4H, a), 3,02 (3H, d, J = 2,4), 2,89 (4H, a), 1,49 (9H, s).

Descripción 40

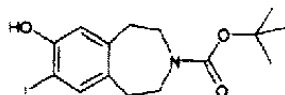
N-metil-6-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)-3-piridincarboxamida (D40)



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

Descripción 41

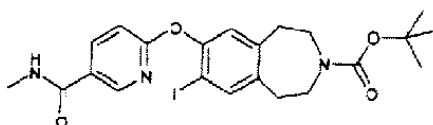
7-hidroxi-8-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D41)



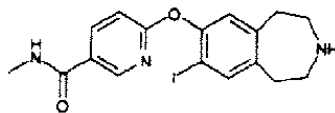
- 15 Una disolución de éster *tert*-butílico del ácido 7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-3-carboxílico (solicitud internacional PCT (2002), documento WO 02/40471) (5,2 g, 20 mmol) en metilamina al 33% en etanol (30 ml) se agitó a 0°C. Una disolución de yoduro de sodio (4,6 g, 30 mmol) y yodo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

20 Descripción 42

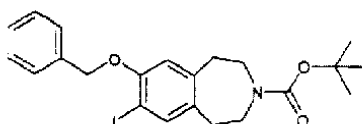
7-yodo-8-({5-[(metilamino)carbonil]-2-piridinil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D42)



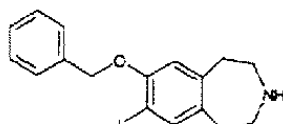
- 25 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 240 mg, 6 mmol) a una disolución agitada de 7-hidroxi-8-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D41) (1,94 g, 5 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 ml). Después de 10 minutos, se añadió 6-cloro-*N*-metilnicotinamida (D10) (850 mg, 5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 20 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexanos 1:1) para producir el producto del título (D42).
- 30

Descripción 43**N-metil-6-(8-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)-3-piridincarboxamida (D43)**

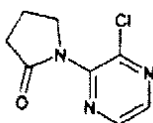
- 5 La descripción 43 (D43) se preparó a partir de 7-yodo-8-((5-[(metilamino)carbonil]-2-piridinil)oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D42) utilizando un método análogo al descrito en la descripción 2 (D2), MS (ES+) m/e 424 [M+H]⁺.

Descripción 44**7-yodo-8-[(fenilmetil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D44)**

- 10 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 576 mg, 14,4 mmol) a una disolución agitada de 7-hidroxí-8-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D41) (4,67 g, 12 mmol) en dimetilformamida (30 ml). Después de 15 minutos, se añadió bromuro de bencilo (2,04 g, 1,4 ml, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:hexanos (1:10) para producir el producto del título (D44).
- 15

Descripción 45**7-yodo-8-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (D45)**

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

Descripción 46**1-(3-cloro-2-pirazinil)-2-pirrolidinona (D46)**

25

Etapas 1: 1-óxido de 3-cloropirazina

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

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

5 Etapa 2: 2,3-dicloropirazina

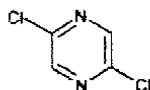
Se añadió 1-óxido de 3-cloropirazina (D46, etapa 1) (2,2 g, 16,9 mmol) lentamente a oxiclورو de fósforo (10 ml) a 60°C. Cuando se terminó la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 60 minutos. Se dejó que la mezcla se enfriase y se vertió en hielo y acetato de sodio sólido (5 g). Esto se agitó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

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

Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 67 mg, 1,62 mmol) a una disolución de pirrolidinona (0,12 ml, 1,54 mmol) en dimetilformamida seca (5 ml) bajo una atmósfera de argón a 0°C. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una disolución de 2,3-dicloropirazina (D46, etapa 2) (250 mg, 1,69 mmol) en dimetilformamida seca (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos de acetato de etilo se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:pentano (1:1) para producir el compuesto del título (0,10 g), MS (ES+) m/e 198 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Descripción 47

2,5-dicloropirazina (D47)



25

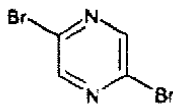
Etapa 1: 5-cloro-2-pirazinamina

Se disolvió aminopirazina (10 g, 10,5 mmol) en dimetilformamida seca (60 ml) y se trató con N-clorosuccinimida (15,36 g, 11,5 mmol) bajo una atmósfera de argón a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. Las capas de éter dietílico se reunieron y se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:pentano (1:9) para producir el compuesto del título (1,40 g), RMN de ^1H (CDCl_3) 8,02 (1H, s), 7,76 (1H, s), 4,61 (2H, s).

Etapa 2: 2,5-dicloropirazina

Se disolvió 5-cloro-2-pirazinamida (D47, etapa 1) (2,41 g, 18,6 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (24 ml), se enfrió en un baño de hielo-acetona y se trató con una disolución de nitrito de sodio (2,63 g, 38,1 mmol) en agua (18 ml) gota a gota durante un periodo de 1 hora. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y se dejó en agitación durante 1 hora. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente durante 1 hora, se neutralizó mediante la adición de una disolución de hidróxido de sodio (2 M) y se extrajo con diclorometano. Las capas de diclorometano se reunieron, se secaron bajo sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:pentano (1:9) para producir el compuesto del título (0,33 g), RMN de ^1H (CDCl_3) 8,40 (2H, s).

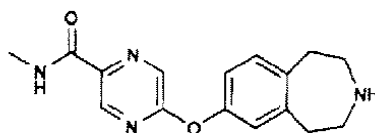
40

Descripción 48**2,5-dibromopirazina (D48)****Etapa 1: 5-bromo-2-pirazinamina**

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

Etapa 2: 2,5-dibromopirazina

- Se añadió 5-bromo-2-pirazinamina (D48, etapa 1) (317 mg, 1,82 mmol) a una disolución enfriada (baño de hielo-acetona) de ácido bromhídrico (al 48% acuoso) (2 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió bromo (0,28 ml, 5,46 mmol), seguido de una disolución de nitrito de sodio (314 mg, 4,55 mmol) en agua gota a gota durante 15 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una disolución de hidróxido de sodio (2,6 g) en agua (7 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas de diclorometano se reunieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título (60 mg), RMN de ¹H (CDCl₃) 8,49 (2H, s).
- 15

Descripción 49**20 N-metil-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)-2-pirazincarboxamida (D49)****Etapa 1: 7-({5-[(metiloxi)carbonil]-2-pirazinil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

- 25 Se añadió de forma discontinua hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) (6,4 g, 0,16 mmol) a una disolución de éster *terc*-butílico del ácido 7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico (solicitud internacional PCT (2002), documento WO 02/40471) (40 g, 0,15 mmol) en dimetilformamida seca (200 ml) y se enfrió hasta 5°C durante 15 minutos. Después de 15 minutos, se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 60 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió de forma discontinua 5-cloro-2-pirazincarboxilato de metilo (31,2 g, 0,18 mol). Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y hielo (500 ml) y se agitó hasta que el hielo se fundió. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se disolvió en acetato de etilo (1500 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera (200 ml), se secó bajo sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:2) para producir el compuesto del título (35,07 g).
- 30

35 Etapa 2: Ácido 5-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi]-2-pirazin-carboxílico

- Se añadió una disolución de hidróxido de sodio 2 M (110 ml) a una disolución de 7-({5-[(metiloxi)carbonil]-2-pirazinil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D49, etapa 1) (29,38 g, 73,6 mmol) en acetona (480 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y después se vertió en agua (2 l). El sólido blanco resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se disolvió en acetato de etilo (1 l). Esta disolución se secó bajo sulfato de sodio y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (27,3 g), MS (ES+) m/e 384 [M+H]⁺.
- 40

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

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

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

10 Una disolución de 7-([5-[(metilamino)carbonil]-2-pirazinil]oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D49, etapa 3) (44,26 g, 0,11 mol) en diclorometano (800 ml) se añadió gota a gota a una disolución en agitación de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (270 ml, 1,1 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se añadió más cantidad de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (30 ml, 0,12 mol) y la mezcla se agitó durante 60 minutos. El sólido blanco resultante se recogió mediante filtración y se lavó con diclorometano. El sólido se disolvió en agua (2 l) y se basificó mediante la adición de una disolución de carbonato de sodio saturada. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y los extractos se filtraron a través de celite. El celite se lavó con metanol y los lavados de diclorometano y metanol reunidos se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título (25,1 g), MS (ES+) m/e 299 [M+H]⁺.

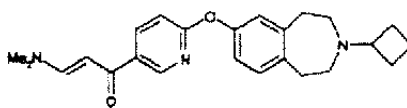
Descripciones 50-52

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

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

Descripción 53

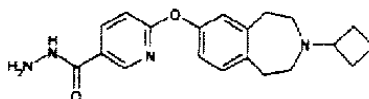
25 **(2E)-1-[6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona (D53)**



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

Descripción 54

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

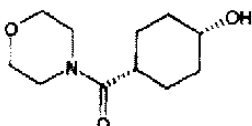


35 Una mezcla de cloruro de tionilo (2 ml) y ácido 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridincarboxílico (E196b) (200 mg, 0,59 mmol) se agitó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se

concentró al vacío para producir un residuo bruto. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (1,5 ml) en tetrahidrofurano (1,5 ml). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de carbonato de sodio, agua, salmuera y se secó (sulfato de magnesio). La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (D54), MS (ES+) m/e 361 [M+H]⁺.

Descripción 55

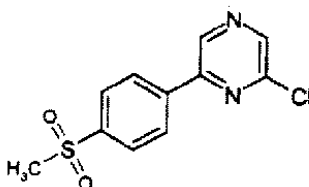
cis-4-(4-morfolinilcarbonil)ciclohexanol (D55)



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

Descripción 56

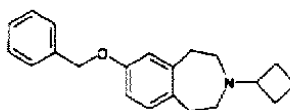
2-cloro-6-[4-(metilsulfonyl)fenil]pirazina (D56)



Se calentaron hasta 80°C durante 16 horas 2,6-dicloropirazina (2,98 g, 20,0 mmol), ácido [4-(metilsulfonyl)fenil]borónico (2 g, 10,0 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,15 g, 1,0 mmol), fosfato de potasio (10,2 g, 48 mmol) y dimetilformamida (90 ml). El disolvente se eliminó al vacío y el producto se disolvió en cloroformo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua y después se separó. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:hexano (4:6) para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 270 [M+H]⁺.

Ejemplo 1

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

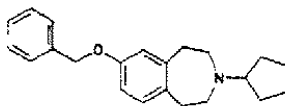


Se disolvió 7-benciloxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina (D2) (25,3 g, 100 mmol) en ácido acético al 2,5% en diclorometano (400 ml) a 0°C y se trató gota a gota con ciclobutanona (11,2 ml, 150 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió de forma discontinua triacetoxiborohidruro de sodio (31,8 g, 150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se basificó con una disolución de carbonato de sodio saturada y se extrajo con diclorometano. Los extractos reunidos se lavaron con agua,

salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo bruto se trituró con hexano y se filtró para producir el producto del título (E1), MS (ES+) m/e 308 [M+H]⁺.

Ejemplo 2

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

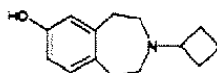


5

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

Ejemplo 3

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



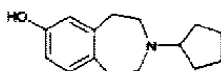
10

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

15

Ejemplo 4

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

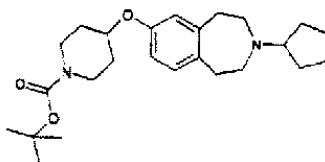


20

El compuesto del título (E4) se preparó a partir de 7-benciloxi-3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E2) utilizando el método descrito para el ejemplo 3 (E3), RMN de ¹H (DMSO, d6) 9,08 (1H, sa), 6,70 (1H, d), 6,53-6,47 (2H, m), 3,31-2,50 (9H, m).

Ejemplo 5a

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



25

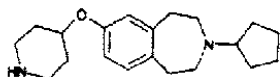
Se agitaron 3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E4) (1,1 g, 4,8 mmol), éster *terc*-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico (1,15 g, 5,7 mmol), azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (1,31 g, 5,7 mmol) y trifetilfosfina (1,5 g, 5,7 mmol) a temperatura ambiente durante 16 horas en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se acidificó con ácido acético y se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con una

30

mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (1:9:90) para producir el producto del título (E5a), MS (ES+) m/e 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

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



5

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

10

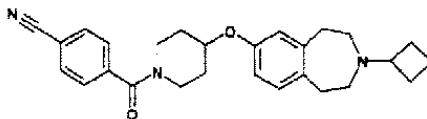
Ejemplos 6-12

Los ejemplos 6-12 (E6-E12) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) o 3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E4), y el alcohol apropiado indicado en la tabla utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 5a (E5a), seguido del método descrito para la preparación del ejemplo 5 (E5).

15

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

Ejemplo 13

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

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

Ejemplos 14-42

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

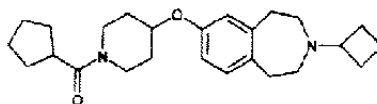
Ejemplo	Amina	Ácido	LC/MS (M+H ⁺)
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-(tetrahidropiran-4-il)metanona (E14)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	413
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-ciclohexilmetanona (E15)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Ácido ciclo-hexancarboxílico	411
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-isoquinolein-1-ilmetanona (E16)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Ácido isoquinolein-1-carboxílico	456
4-{{(E)-3-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-3-oxopropenil}benzonitrilo (E17)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Ácido (E)-3-(4-cianofenil)-acrílico	456
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-isoquinolein-6-ilmetanona (E18)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Ácido isoquinolein-6-carboxílico	456
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-(5-metilisoxazol-3-il)metanona (E19)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico	410
1-benzotiazol-6-il-1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]metanona (E20)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Ácido benzotiazol-6-carboxílico	462
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-piridin-4-ilmetanona (E21)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Ácido isonicotínico	406

Ejemplo	Amina	Ácido	LC/MS (M+H ⁺)
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-[4-(1-pirrolidin-1-ilmetanoil)fenil]metanona (E22)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Ácido 4-(1-pirrolidin-1-ilmetanoil)-benzoico (documento WO 03/04468)	502
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-tiofen-3-ilmetanona (E23)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Ácido tiofen-3-carboxílico	411
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-furan-3-ilmetanona (E24)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Ácido furan-3-carboxílico	395
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloximetil)piperidin-1-il]-1-(tetrahidropiran-4-il)metanona (E25)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E7)	Ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	427
1-[(<i>R</i>)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloximetil)pirrolidin-1-il]-1-(tetrahidropiran-4-il)metanona (E26)	3-ciclobutil-7-((<i>R</i>)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E8)	Ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	413
1-[(<i>R</i>)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]-1-(tetrahidropiran-4-il)metanona (E27)	3-ciclobutil-7-((<i>R</i>)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E9)	Ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	399
1-[(<i>S</i>)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]-1-(tetrahidropiran-4-il)metanona (E28)	3-ciclobutil-7-((<i>S</i>)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E10)	Ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	399
1-[(<i>S</i>)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]-1-(tetrahidropiran-4-il)metanona (E29)	3-ciclobutil-7-((<i>S</i>)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E11)	Ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	413
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-(metansulfonilfenil)-metanona (E30)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Ácido 4-metan-sulfonilbenzoico	483
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-pirazin-2-ilmetanona (E31)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Ácido 2-pirazin-carboxílico	407
5-{1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]metanoil}-1 <i>H</i> -piridona (E32)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Ácido 6-hidroxi-nicotínico	422
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanona (E33)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Ácido 2,3-dihidrobenzo-furan-5-carboxílico	447
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-3-metoxipropan-1-ona (E34)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Ácido 3-metoxi-propiónico	387

Ejemplo	Amina	Ácido	LC/MS (M+H ⁺)
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metanona (E35)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Ácido 2,3-dihidrobenzo-furan-7-carboxílico	447
4-{1-[4-(3-ciclopentil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloximetil)piperidin-1-il]metanoil}benzonnitrilo (E36)	3-ciclopentil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E12)	Ácido 4-cianobenzoico	458
1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloximetil)piperidin-1-il]-1-[4-(1-pirrolidin-1-ilmetanoil)fenil]metanona (E37)	3-ciclopentil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E12)	Ácido 4-(1-pirrolidin-1-ilmetanoil)-benzoico (documento WO 03/04468A1)	530
4-{1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]metanoil}benzonnitrilo (E38)	3-ciclopentil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E5)	Ácido 4-cianobenzoico	444
1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-piridin-4-ilmetanona (E39)	3-ciclopentil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E5)	Ácido isonicotínico	420
1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-quinolein-6-ilmetanona (E40)	3-ciclopentil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E5)	Ácido quinolein-6-carboxílico	470
1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-[4-(1-pirrolidin-1-ilmetanoil)fenil]metanona (E41)	3-ciclopentil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E5)	Ácido 4-(1-pirrolidin-1-ilmetanoil)-benzoico (documento WO 03/04468A1)	516
1-bifenil-4-il-1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]metanona (E42)	3-ciclopentil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E5)	Ácido 4-bifenil-carboxílico	495

Ejemplo 43

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



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

Ejemplos 44-51

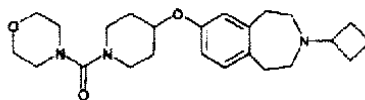
Los ejemplos 44-51 (E44-E51) se prepararon utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 43 (E43) a

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

Ejemplo	Amina	Cloruro de carbonilo	LC/MS (M+H ⁺)
4-{1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloximetil)piperidin-1-il]metanoil}benzonitrilo (E44)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E7)	Cloruro de 4-cianobenzóilo	444
4-{1-[(<i>R</i>)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloximetil)pirrolidin-1-il]metanoil}benzonitrilo (E45)	3-ciclobutil-7-((<i>R</i>)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E8)	Cloruro de 4-cianobenzóilo	430
4-{1-[(<i>R</i>)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]metanoil}benzonitrilo (E46)	3-ciclobutil-7-((<i>R</i>)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E9)	Cloruro de 4-cianobenzóilo	416
4-{1-[(<i>S</i>)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]metanoil}benzonitrilo (E47)	3-ciclobutil-7-((<i>S</i>)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E10)	Cloruro de 4-cianobenzóilo	416
4-{1-[(<i>S</i>)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]metanoil}benzonitrilo (E48)	3-ciclobutil-7-((<i>S</i>)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E11)	Cloruro de 4-cianobenzóilo	430
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona (E49)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Cloruro de 2,2-dimetilpropionilo	385
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-ciclopropilmetanona (E50)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Cloruro de ciclopropan-carbonilo	369
1-ciclobutil-1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]metanona (E51)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E6)	Cloruro de ciclobutan-carbonilo	383

Ejemplo 52

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



5

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

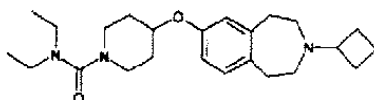
10

Ejemplos 53-60

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

Ejemplo	Amina	Cloruro de carbonilo	LC/MS (M+H ⁺)
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)piperidin-1-il]morfolin-4-ilmetanona (E53)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E7)	Cloruro de morfolin-4-carbonilo	428
1-[(R)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (E54)	3-ciclobutil-7-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E8)	Cloruro de morfolin-4-carbonilo	414
1-[(R)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (E55)	3-ciclobutil-7-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E9)	Cloruro de morfolin-4-carbonilo	400
1-[(S)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (E56)	3-ciclobutil-7-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E10)	Cloruro de morfolin-4-carbonilo	400
Diisopropilamida del ácido 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-carboxílico (E57)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Cloruro de diisopropil-carbonilo	428
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-pirrolidin-1-ilmetanona (E58)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Cloruro de pirrolidin-1-carbonilo	398
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-piperidin-1-ilmetanona (E59)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Cloruro de piperidin-1-carbonilo	412
1-[(S)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (E60)	3-ciclobutil-7-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E11)	Cloruro de morfolin-4-carbonilo	414

Ejemplo 61



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

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

10

Ejemplos 62-65

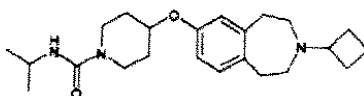
Los ejemplos 62-65 (E62-E65) se prepararon utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 61 (E61) a partir de 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina (E6) y la amina adecuada, según se indica en la tabla:

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-(1,3-dihidroisindol-2-il)metanona (E62)	2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isindol	446
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)metanona (E63)	3,4,5,6-tetrahidro-2 <i>H</i> -[1,2']bipirazinilo	491
Isopropil(2-metoxietil)amida del ácido 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-carboxílico (E64)	Isopropil(2-metoxietil)amina	444
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)metanona (E65)	1,1-dióxido de tiomorfolina	462

5

Ejemplo 66

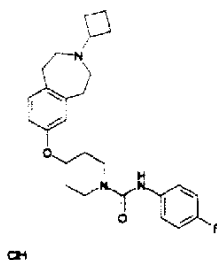
Isopropilamida del ácido 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-iloxi)piperidin-1-carboxílico (E66)



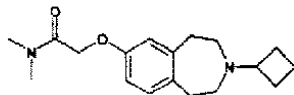
10 Una disolución de 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina (E6) (150 mg, 0,5 mmol) e isocianato de isopropilo (60 μ l, 0,6 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano y después con una mezcla de amoníaco 0,880:etanol:diclorometano (1:9:90) para producir el producto del título (E66), MS (ES⁺) m/e 386 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 67

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



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

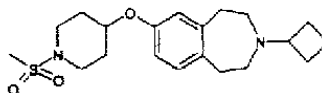
Ejemplo 68**2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N,N-dimetilacetamida (E68)**

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

Ejemplos 69-71

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

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H) ⁺
2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-fenilacetamida (E69)	2-cloro-N-fenilacetamida	351
2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-1-pirrolidin-1-iletanona (E70)	2-cloro-1-pirrolidin-1-iletanona	329
2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-1-morfolin-4-iletanona (E71)	2-cloro-1-morfolinil-4-iletanona	345

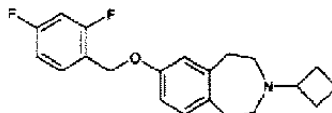
15 Ejemplo 72**3-ciclobutil-7-(1-metansulfonilpiperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E72)**

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

Ejemplos 73-78

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

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

Ejemplo 79**3-ciclobutil-7-(2,4-difluorobenciloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E79)**

- 5 Se añadió carbonato de potasio (778 mg, 5,6 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (868 mg, 4,0 mmol), bromuro de 2,4-difluorobencilo (0,25 ml, 2,1 mmol) y yoduro de potasio (25 mg) en butanona (9 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas, se enfrió, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante
- 10 mediante una cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:etanol:diclorometano (0,25:2,25:97,5, y después 1:9:10) produjo el compuesto del título (E79), MS (ES+) m/e 344 [M+H]⁺.

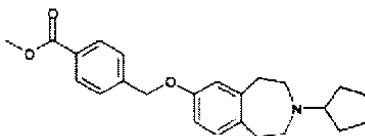
Ejemplos 80-87

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

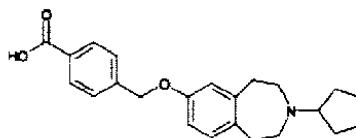
15

Ejemplo	Haluro	LC/MS (M+H ⁺)
3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzotrilo (E80)	3-bromometilbenzo-nitrilo	333
3-ciclobutil-7-(3-metoxibenciloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E81)	1-bromometil-3-metoxibenceno	338

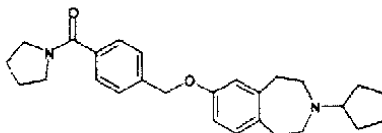
Ejemplo	Haluro	LC/MS (M+H ⁺)
3-ciclobutil-7-(piridin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E82)	2-bromometilpiridina	309
3-ciclobutil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E83)	3-bromometilpiridina	309
3-ciclobutil-7-(piridin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E84)	4-bromometilpiridina	309
2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzonitrilo (E85)	2-bromometilbenzo-nitrilo	333
4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzonitrilo (E86)	4-bromometilbenzo-nitrilo	333
6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-1-metil-1H-quinolein-1-ona (E87)	6-bromometil-1-metil-1H-quinolein-2-ona	389

Ejemplo 88**Éster metílico del ácido 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzoico (E88)**

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

Ejemplo 89**Ácido 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzoico (E89)**

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

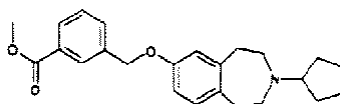
Ejemplo 90**1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)fenil]-1-pirrolidinilmetanona (E90)**

5 Se disolvieron el ácido 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzoico (E89) (0,201 mg, 0,55 mmol), 1,3-diisopropilcarbodiimida (44 μ l, 0,6 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (82 mg, 0,6 mmol) en una mezcla de diclorometano (2 ml) y dimetilformamida (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se añadió pirrolidina (41 μ l, 0,5 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 16 horas. La reacción bruta se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 5 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:etanol:diclorometano (1:9:90) para producir el compuesto del título (E90), MS (ES+) m/e 419 [M+H]⁺.

Ejemplos 91-93

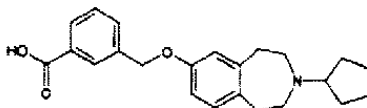
15 Los ejemplos 91-93 (E91-935) se prepararon utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 90 (E90) a partir del ácido 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzoico (E89) y la amina adecuada indicada en la tabla:

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

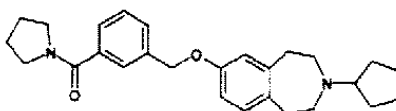
Ejemplo 94**Éster metílico del ácido 3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzoico (E94)**

20 El ejemplo 94 (E94) se preparó de una manera análoga al ejemplo 88 (E88) a partir del éster *terc*-butílico del ácido 7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico (documento WO 02/40471) y el éster metílico del ácido 3-bromometilbenzoico utilizando los métodos indicados en la descripción 3 (D3), descripción 4 (D4) y ejemplo 88 (E88), MS (ES+) m/e 380 [M+H]⁺.

25

Ejemplo 95**Ácido 3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo-[d]azepin-7-iloximetil)benzoico (E95)**

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

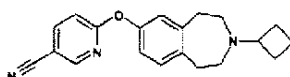
Ejemplo 96**1-[3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)fenil]-1-pirrolidinilmetanona (E96)**

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

Ejemplos 97-99

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

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

Ejemplo 100**6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)nicotinonitrilo (E100)**

- 20 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 60 mg, 1,5 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (200 mg, 0,9 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 ml). Después de 0,5 horas, se añadió 6-cloronicotinonitrilo (250 mg, 1,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 120°C durante 6 horas. Se dejó que la reacción se enfriase y la mezcla bruta se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoniaco 25 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se redujeron al vacío para producir el compuesto del título

(E100), MS (ES+) m/e 320 [M+H]⁺.

Ejemplos 101-120

Los ejemplos 101-120 (E101-E120) se prepararon utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 100 (E100) a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ol (E3) y el cloruro aromático apropiado indicado en la tabla:

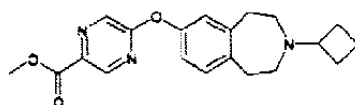
5

Ejemplo	Cloruro	LC/MS (M+H) ⁺
3-ciclobutil-7-(piridin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E101)	2-cloropiridina	295
1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (E102)	1-(6-cloropiridin-3-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (D5)	408
1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]-1-pirrolidin-1-ilmetanona (E103)	1-(6-cloropiridin-3-il)-1-pirrolidin-1-ilmetanona (D6)	392
6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)nicotinamida (E104)	6-cloronicotinamida (D7)	338
6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)- <i>N,N</i> -dimetilnicotinamida (E105)	6-cloro- <i>N,N</i> -dimetilnicotinamida (D8)	366
6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)- <i>N</i> -etil- <i>N</i> -metilnicotinamida (E106)	6-cloro- <i>N</i> -etil- <i>N</i> -metilnicotinamida (D9)	380
6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)- <i>N</i> -ciclopentilnicotinamida (E107)	6-cloro- <i>N</i> -ciclopentil-nicotinamida (D11)	406
1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]-1-piperidin-1-ilmetanona (E108)	1-(6-cloropiridin-3-il)-1-piperidin-1-ilmetanona (D12)	406
1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piridin-4-il]-1-piperidin-1-ilmetanona (E109)	1-(2-cloropiridin-4-il)-1-piperidin-1-ilmetanona (D13)	406
1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piridin-4-il]-1-pirrolidin-1-ilmetanona (E110)	1-(2-cloropiridin-4-il)-1-pirrolidin-1-ilmetanona (D14)	392
1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (E111)	1-(2-cloropiridin-4-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (D15)	408
1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piridin-2-il]-1-piperidin-1-ilmetanona (E112)	1-(6-cloropiridin-2-il)-1-piperidin-1-ilmetanona (D16)	406
1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piridin-2-il]-1-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)metanona (E113)	1-(6-cloropiridin-2-il)-1-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)metanona (D17)	466
1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piridin-2-il]-1-pirrolidin-1-ilmetanona (E114)	1-(6-cloropiridin-2-il)-1-pirrolidin-1-ilmetanona (D18)	392
1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piridin-2-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (E115)	1-(6-cloropiridin-2-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (D19)	408
1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (E116)	1-(2-cloropiridin-3-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (D20)	408
1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]-1-piperidin-1-ilmetanona (E117)	1-(2-cloropiridin-3-il)-1-piperidin-1-ilmetanona (D21)	406
3-ciclobutil-7-(pirazin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E118)	2-cloropirazina	296

Ejemplo	Cloruro	LC/MS (M+H ⁺)
3-ciclobutil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E119)	2-cloropirimidina	296
7-(5-bromopirimidin-2-iloxi)-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E120)	5-bromo-2-cloropirimidina	375

Ejemplo 122

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



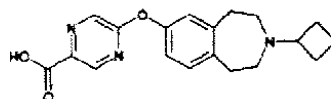
5

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 332 mg, 8,3 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (1,64 g, 7,5 mmol) en dimetilformamida (4 ml). Después de 0,5 horas, se añadió una disolución del éster metílico del ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (1,95 g, 11,3 mmol) en dimetilformamida (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se filtró, se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:etanol:diclorometano (1:9:90) para producir el compuesto del título (E122), MS (ES+) m/e 354 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 123a

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



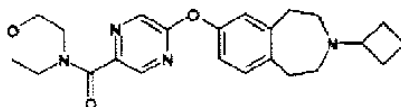
Se disolvió el éster metílico del ácido 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-carboxílico (E122) (880 mg, 2,5 mmol) en una mezcla de etanol (15 ml) e hidróxido de sodio 2 N (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 y después se concentró al vacío para eliminar los disolventes orgánicos. La mezcla de reacción entonces se acidificó hasta pH 5 (ácido clorhídrico 2 N) y los precipitados resultante se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío para producir el compuesto del título (E123a), MS (ES+) m/e 340 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 123

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

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



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

30

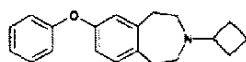
Etapas 2: 1-[5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-il]-1-morfolin-4-ilmetanona

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

Ejemplos 124 y 126-127

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

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

Ejemplo 128**3-ciclobutil-7-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E128)**

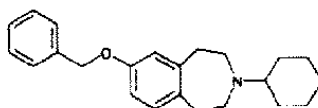
Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 96 mg, 2,4 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (435 mg, 2,0 mmol) y bromuro de cobre(I) (402 mg, 2,8 mmol) en piridina (10 ml) a 0°C. Después de agitar durante 0,5 horas a temperatura ambiente, se añadió yodobenceno (0,45 ml, 4,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Se dejó que la reacción se enfriase, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:etanol:diclorometano (0,25:2,25:97,5 a 1:9:90) para producir el compuesto del título (E128), MS (ES+) m/e 294 [M+H]⁺.

Ejemplos 129-138

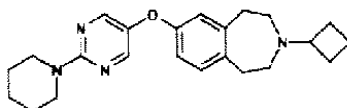
Los ejemplos 129-138 (E129-E138) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y el haluro aromático apropiado indicado en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 128 (E128):

Ejemplo	Haluro aromático	LC/MS (M+H ⁺)
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)fenil]-1-morfolin-4-ilmetanona (E129)	1-(4-yodofenil)-1-morfolin-4-ilmetanona (D22)	407
4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-ciclopropilmetilbenzamida (E130)	4-yodo-N-ciclopropilmetilbenzamida (D23)	391

Ejemplo	Haluro aromático	LC/MS (M+H ⁺)
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)fenil]-1-pirrolidin-1-ilmetanona (E131)	1-(4-yodofenil)-1-pirrolidin-1-ilmetanona (D24)	391
<i>N</i> -ciclobutil-4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)benzamida (E132)	4-yodo- <i>N</i> -ciclobutil-benzamida (D25)	391
4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)- <i>N,N</i> -dietilbenzamida (E133)	4-yodo- <i>N,N</i> -dietilbenzamida (D26)	393
<i>N</i> -(2-cianoetil)-4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)- <i>N</i> -metilbenzamida (E134)	4-yodo- <i>N</i> -(2-cianoetil)- <i>N</i> -metilbenzamida (D27)	404
1-[3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)fenil]-1-morfolin-4-ilmetanona (E135)	1-(3-yodofenil)-1-morfolin-4-ilmetanona (D28)	407
3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)- <i>N</i> -ciclopropilmetilbenzamida (E136)	3-yodo- <i>N</i> -ciclopropilmetil-benzamida (D29)	391
3-ciclobutil-7-[4-(morfolin-4-sulfonyl)fenoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepina (E137)	4-(4-yodobencen-sulfonyl)morfolina (D30)	443
4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)- <i>N,N</i> -dietilbencensulfonamida (E138)	4-yodo- <i>N,N</i> -dietilbencen-sulfonamida (D31)	429

Ejemplo 139**7-benciloxi-3-diclohexil-1,2,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina (E139)**

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

Ejemplo 140**3-ciclobutil-7-[[2-(1-piperidinil)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (E140)**

- 10 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 44 mg, 1,1 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ol (E3) (200 mg, 0,92 mmol) y bromuro de cobre(I) (184 mg, 1,3 mmol) en piridina (10 ml) a 0°C. Después de agitar durante 0,5 horas a temperatura ambiente, se añadió 5-bromo-2-(1-piperidinil)pirimidina (D32) (0,669 g, 2,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Se dejó que la reacción se enfriase, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:etanol:diclorometano (0,25:2,25:97,5 a 1:9:90) produjo el compuesto del título (E140), MS (ES⁺) m/e 379 [M+H]⁺.
- 15

Ejemplos 141-143

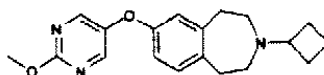
- 20 Los ejemplos 141-143 (E141-E143) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ol

(E3) y los bromuros apropiados indicados en la tabla, utilizando un método análogo al descrito en el ejemplo 140 (E140):

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

Ejemplo 144

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



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

10 Ejemplos 145-147

Los ejemplos 145-147 (E145-E147) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6) y el ácido apropiado indicado en la tabla, utilizando un método análogo al descrito en el ejemplo 13 (E13):

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

15 Ejemplos 148-150

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

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

Ejemplo	Alcohol	LC/MS (M+H ⁺)
benzazepina (E149)	dimetiletilo	
3-ciclobutil-7-[[[(3S)-3-piperidiniloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E150)	(3S)-3-hidroxi-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo	301

Ejemplos 151-153

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

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

5

Ejemplos 154-156

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

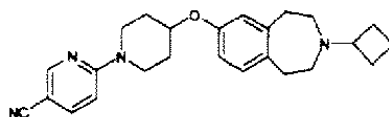
Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
4-[[[(3S)-3-[[[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]metil]-1-piperidinil]-carbonil]benzonitrilo (E153)	3-ciclobutil-7-[[[(3S)-3-piperidinilmetil]-oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E149)	444
4-[[[(3S)-3-[[[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]metil]-1-pirrolidinil]-carbonil]benzonitrilo (E155)	3-ciclobutil-7-[[[(3S)-3-pirrolidinilmetil]-oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E148)	430
4-[[[(3S)-3-[[[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil]carbonil]-benzonitrilo (E156)	3-ciclobutil-7-[(3S)-3-piperidiniloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E150)	430

10

Ejemplos 157-159

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

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

5 Ejemplo 160**6-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-3-piridincarbonitrilo (E160)**

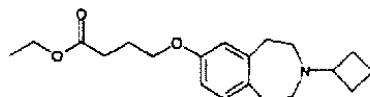
Se disolvieron 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6) (60 mg, 0,2 mmol), 6-cloronicotinonitrilo (31 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (0,03 ml, 0,22 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y se calentaron hasta 180°C en un reactor de microondas durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se secó (sulfato de magnesio). La capa orgánica se filtró, se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:etanol:diclorometano (0,25:2,25:97,5 a 1:9:90) para producir el compuesto del título (E160), MS (ES⁺) m/e 403 [M+H]⁺.

15 Ejemplos 161-166

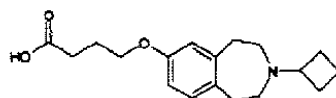
Los ejemplos 161-166 (E161-E166) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6) y el cloruro apropiado indicado en la tabla, utilizando un método análogo al descrito en el ejemplo 160 (E160):

Ejemplo	Cloruro	LC/MS (M+H ⁺)
6-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-N-(ciclopropilmetil)-3-piridincarboxamida (E161)	6-cloro-N-(ciclopropilmetil)-3-piridincarboxamida (D36)	475
7-((1-[5-(1-azetidilcarbonil)-2-piridinil]-4-piperidinil)oxi)-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E162)	5-(1-azetidil-carbonil)-2-cloropiridina (D37)	461
3-ciclobutil-7-((1-[5-(4-morfolinilcarbonil)-2-piridinil]-4-piperidinil)oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E163)	1-(6-cloropiridin-3-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (D5)	491
6-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-N-metil-3-piridincarboxamida (E164)	6-cloro-N-metilnicotinamida (D10)	435
2-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-4-piridincarbonitrilo (E165)	2-cloro-4-piridincarbonitrilo	403

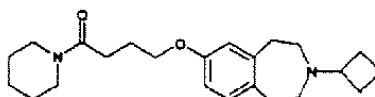
Ejemplo	Cloruro	LC/MS (M+H ⁺)
3-ciclobutil-7-[[1-(2-pirazinil)-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -3-benzazepina (E166)	2-cloropirazina	379

Ejemplo 167a**4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoato de etilo (E167a)**

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

Ejemplo 167b**Ácido 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoico (E167b)**

- 15 Se diluyó 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoato de etilo (E167a) (1,5 g, 4,5 mmol) en etanol (30 ml) y se trató con hidróxido de sodio 2 N (7,9 ml). Después de agitar a reflujo durante 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla bruta se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) y se lavó con agua, metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se redujeron al vacío para producir el compuesto del título (E167b) como la sal de amonio, MS (ES+) m/e 303 [M+H]⁺.

Ejemplo 167**3-ciclobutil-7-[[4-oxo-4-(1-piperidinil)butil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (E167)****Etapas 1: 3-ciclobutil-7-[[4-(1*H*-imidazol-1-il)-4-oxobutil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina**

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

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

- 30 Se añadió piperidina (0,1 ml, 1,1 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-7-[[4-(1*H*-imidazol-1-il)-4-oxobutil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (E167, etapa 1) (150 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 días, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo

resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:etanol:diclorometano (1:9:90) para producir el compuesto del título (E167), MS (ES+) m/e 371 [M+H]⁺.

Ejemplos 168-170

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

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

Ejemplos 171-176

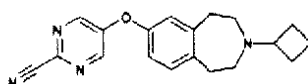
Los ejemplos 171-176 (E171-E176) se prepararon a partir del ejemplo 123, etapa 1, y la amina apropiada indicada en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 123, etapa 2 (E123):

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
5-[[3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]-N-(1-metiletil)-2-pirazincarboxamida (E171)	Isopropilamina	381
5-[[3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-pirazincarboxamida (E172)	Tetrahidro-2H-piran-4-amina	423
7-[[5-(1-azetidilcarbonil)-2-pirazinil]oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E173)	Azetidina	379
5-[[3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]-N,N-dietil-2-pirazincarboxamida (E174)	Dietilamina	395
5-[[3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]-N-[2-(metiloxi)etil]-2-pirazincarboxamida (E175)	2-(metiloxi)-etilamina	397
5-[[3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]-N-etil-2-pirazincarboxamida (E176)	Etilamina	367

10

Ejemplo 177a

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



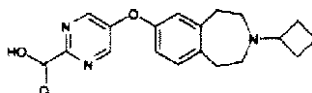
15

Se disolvió 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ol (E3) (1,81 g, 8,33 mmol) en piridina (40 ml) y se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,4 g, 10,0 mmol) con agitación bajo una atmósfera de argón a 0°C. Se dejó la mezcla en agitación durante 5 minutos. Se añadió bromuro de cobre(I) (1,68 g, 11,7 mmol) y se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 5-bromo-2-pirimidincarbonitrilo (D38) (2,30 g, 12,5 mmol) en piridina (8 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El

producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (0,2:1,8:98) para producir el compuesto del título (E177a), MS (ES+) m/e 321 [M+H]⁺.

Ejemplo 177b

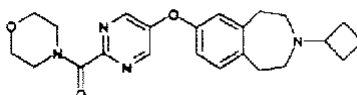
5 Ácido 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirimidincarboxílico (E177b)



10 Se disolvió 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirimidincarbonitrilo (E177a) (1,22 g, 3,81 mmol) en etanol (20 ml), se trató con una disolución de hidróxido de sodio al 10% (20 ml) y se calentó a reflujo durante 90 minutos. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se aplicó a una columna de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g), eluyendo con agua, metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas se reunieron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (E177b), MS (ES+) m/e 340 [M+H]⁺.

Ejemplo 177

3-ciclobutil-7-[[2-(4-morfolinilcarbonil)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E177)



15 Se disolvió ácido 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirimidincarboxílico (E177b) (130 mg, 0,37 mmol) en dimetilformamida (4 ml), se trató con 1,1'-carbonildiimidazol (180 mg, 1,11 mmol) y se dejó en agitación bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se trató con morfolina (0,19 ml, 2,22 mmol) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:1,5:95) para producir el compuesto del título (E177), MS (ES+) m/e 409 [M+H]⁺.

Ejemplos 178-186

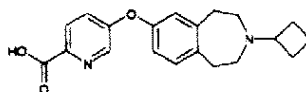
25 Los ejemplos 178-186 (E178-E186) se prepararon a partir del ejemplo 177b (E177b) y la amina apropiada indicada en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 177 (E177):

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H) ⁺
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(ciclopropilmetil)-2-pirimidincarboxamida (E178)	Ciclopropil-metilamina	393
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-2-pirimidincarboxamida (E179)	Etilamina	367
7-[[2-(1-azetidilcarbonil)-5-pirimidinil]oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E180)	Azetidina	379
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-metil-2-pirimidincarboxamida (E181)	Etil(metil)amina	381
N-ciclobutil-5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirimidincarboxamida (E182)	Ciclobutilamina	393
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-pirimidincarboxamida (E183)	Tetrahidro-2H-piran-4-amina	423

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
3-ciclobutil-7-[[2-(1-pirrolidinilcarbonil)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -3-benzazepina (E184)	Pirrolidina	393
3-ciclobutil-7-[[2-(1-piperidinilcarbonil)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -3-benzazepina (E185)	Piperidina	407
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -3-benzazepin-7-il)oxi]- <i>N</i> -metil-2-piridincarboxamida (E186)	Metilamina	353

Ejemplo 187a

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



- 5 El compuesto del título (E187a) se preparó a partir de 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-piridincarbonitrilo (E206) utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 177b (E17b), MS (ES+) m/e 339 [M+H]⁺.

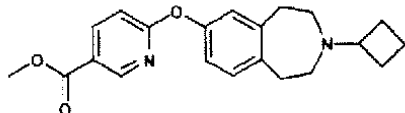
Ejemplos 187-195

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

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

Ejemplo 196a

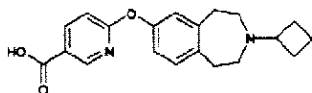
Éster metílico del ácido 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridincarboxílico (E196a)



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

Ejemplo 196b

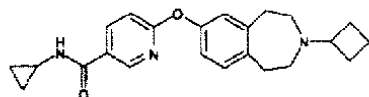
Ácido 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridincarboxílico (E196b)



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

Ejemplo 196

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



- 15 Se añadió carbonildiimidazol (142 mg, 0,88 mmol) a una disolución agitada del ácido 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridincarboxílico (E196b) (150 mg, 0,44 mmol) en diclorometano (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas se añadió ciclopropilamina (0,15 ml, 2,2 mmol) y se dejó la mezcla en agitación durante 18 horas más. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (E196), MS (ES+) m/e 378 [M+H]⁺.
- 20

Ejemplos 197-202

- Los ejemplos 197-202 (E197-E202) se prepararon a partir del ácido 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridincarboxílico (E196b) y la amina apropiada indicada en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 196 (E196):
- 25

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H) ⁺
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -3-benzazepin-7-il)oxi]- <i>N</i> -(1-metiletil)-3-piridincarboxamida (E197)	Isopropilamina	380
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -3-benzazepin-7-il)oxi]- <i>N</i> -etil-3-piridincarboxamida (E198)	Etilamina	366
<i>N</i> -ciclobutil-6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridincarboxamida (E199)	Ciclobutilamina	392

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

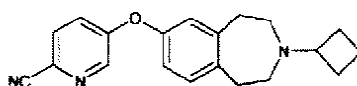
Ejemplos 203-205

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

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

Ejemplo 206

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

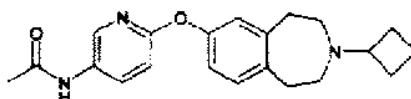


10 El compuesto del título (E206) se preparó a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ol (E3) y 5-yodo-2-piridincarbonitrilo (*Biochemical Journal*, **1973**, 131(4), 625), según el método indicado para E177a, MS (ES+) m/e 320 [M+H]⁺.

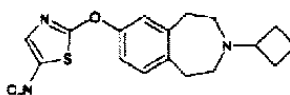
Ejemplos 207-208

15 Los ejemplos 207-208 (E207-E208) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y el cloruro aromático apropiado indicado en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 100 (E100):

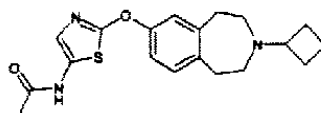
Ejemplo	Cloruro	LC/MS (M+H ⁺)
3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E207)	2-cloro-5-yodopiridina	421
3-ciclobutil-7-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E208)	2-cloro-5-nitropiridina	340

Ejemplo 209***N*-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}acetamida (E209)**

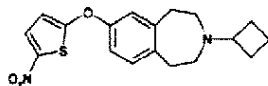
5 Se añadieron limaduras de hierro (451 mg, 8,07 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-7-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (E208) (550 mg, 1,62 mmol) en una disolución mezcla de ácido acético:anhídrido acético (1:1, 10 ml) y se calentó hasta 80°C durante 16 horas.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

Ejemplo 210a**3-ciclobutil-7-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (E210a)**

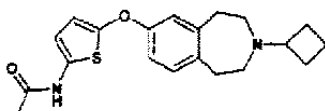
15 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 150 mg, 3,66 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (530 mg, 2,43 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a 5°C. Después de 0,5 horas, se añadió una disolución de 2-bromo-5-nitro-1,3-tiazol (1,0 g, 4,78 mmol) en dimetilformamida (5 ml) y se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró al vacío. Una purificación mediante una cromatografía en
20 columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,25:2,25:97,5) produjo el compuesto del título (E210a), MS (ES+) m/e 346 [M+H]⁺.

Ejemplo 210***N*-{2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-1,3-tiazol-5-il}acetamida (E210)**

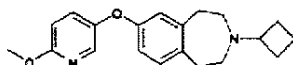
25 Se añadió polvo de hierro (162 mg, 2,9 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-7-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (E210a) (162 mg, 0,47 mmol) en ácido acético (1 ml) y anhídrido acético (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas, después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

Ejemplo 211**3-ciclobutil-7-[(5-nitro-2-tienil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E211)**

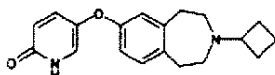
- 5 Una mezcla de 2-bromo-5-nitrotiofeno (478 mg, 2,3 mmol), 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (500 mg, 2,3 mmol) y carbonato de potasio (765 mg, 5,5 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, y se secó (sulfato de sodio). Una concentración al vacío y la purificación del residuo resultante mediante una cromatografía en columna con amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (1:8:300) produjo el compuesto del título (E211), MS (ES+) m/e 345 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 212**N-[5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-tienil]acetamida (E212)**

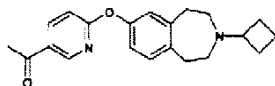
El ejemplo 212 (E212) se preparó a partir de 3-ciclobutil-7-[(5-nitro-2-tienil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E211) utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 210 (E210), MS (ES+) m/e 357 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 213a**3-ciclobutil-7-[[6-(metiloxi)-3-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E213a)**

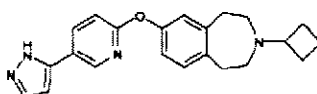
El compuesto del título se preparó a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y 5-bromo-2-metoxipiridina utilizando el protocolo indicado para el ejemplo 128 (E128), MS (ES+) m/e 325 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 213**5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2(1H)-piridinona (E213)**

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

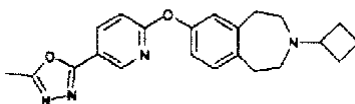
Ejemplo 214**1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}etanona (E214)**

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

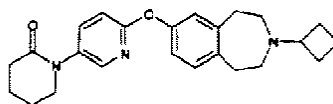
Ejemplo 215**3-ciclobutil-7-[[5-(1H-pirazol-5-il)-2-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E215)**

10 Una mezcla de (2E)-1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona (D53) (195 mg, 0,5 mmol) e hidrato de hidrazina (0,4 ml) en metanol (3 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880/metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (1:9:90) para producir el compuesto del título (E215), MS (ES+) m/e 361 [M+H]⁺.

15

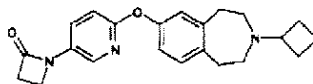
Ejemplo 216**3-ciclobutil-7-[[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E216)**

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

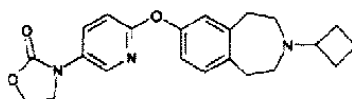
Ejemplo 218**25 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-piperidinona (E218)**

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

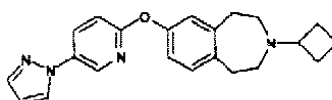
30

Ejemplo 219**1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-azetidinona (E219)**

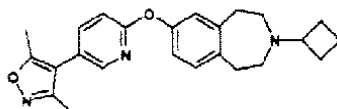
5 Se añadió carbonato de cesio (678 mg, 1,04 mmol) a una disolución de 2-azetidinona (308 mg, 4,3 mmol) en dioxano (1 ml). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 1 minuto, y después se añadió una mezcla de 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina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

Ejemplo 220**3-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-1,3-oxazolidin-2-ona (E220)**

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

Ejemplo 221**20 3-ciclobutil-7-[[5-(1H-pirazol-1-il)-2-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E221)**

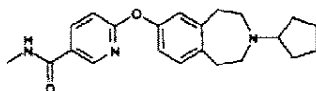
25 Una mezcla de 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E207) (294 mg, 0,7 mmol), pirazol (58 mg, 0,84 mmol), carbonato de cesio (479 mg, 1,5 mmol), yoduro de cobre(I) (7 mg, 0,04 mmol) y 1,10-fenantrolina (13 mg, 0,07 mmol) en dioxano (2 ml) se calentó en un reactor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

Ejemplo 222**30 3-ciclobutil-7-[[5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E222)**

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

Ejemplo 223

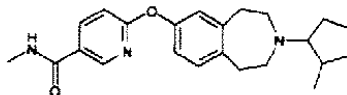
6-[(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-*N*-metil-3-piridincarboxamida (E223)



Se disolvió *N*-metil-6-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-iloxi)-3-piridincarboxamida (D40) (150 mg, 0,5 mmol) en ácido acético al 2,5% en metanol (5 ml) y se trató gota a gota con ciclopentanona (0,09 ml, 1 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió cianoborohidruro de poli(estirilmetil)trimetilamonio (2,04 mmol/g, 490 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, se aplicó a un cartucho SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880/metanol. Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (0,25:2,25:97,5) para producir el compuesto del título (E223), MS (ES+) m/e 366 [M+H]⁺.

Ejemplo 224

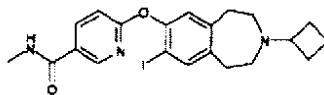
N-metil-6-[(3-(2-metilciclopentil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridincarboxamida (E224)



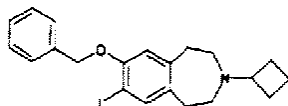
El ejemplo 224 (E224) se preparó a partir de *N*-metil-6-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-iloxi)-3-piridincarboxamida (D40) y 2-metilciclopentanona utilizando el método descrito para el ejemplo 223, MS (ES+) m/e 380 [M+H]⁺.

Ejemplo 225

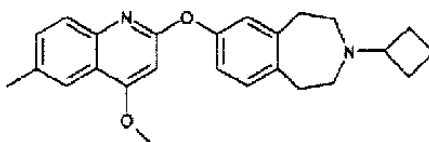
6-[(3-ciclopentil-8-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-*N*-metil-3-piridincarboxamida (E225)



Se disolvió *N*-metil-6-(8-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-iloxi)-3-piridincarboxamida (D43) (423 mg, 1,0 mmol) en ácido acético al 2,5% y metanol (5 ml), y se trató gota a gota con ciclobutanona (0,11 ml, 1,5 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió cianoborohidruro de poli(estirilmetil)trimetilamonio (2,0 mmol/g, 1 g, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:2,25:97,5) para producir el compuesto del título (E225), MS (ES+) m/e 478 [M+H]⁺.

Ejemplo 226**3-ciclobutil-7-yodo-8-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E226)**

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

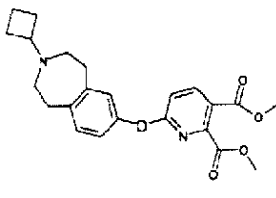
Ejemplo 227**3-ciclobutil-7-[[6-metil-4-(metiloxi)-2-quinolinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E227)**

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

Ejemplos 228-230

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

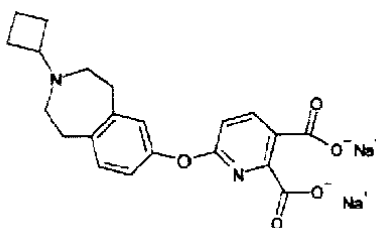
Ejemplo	Cloruro aromático	LC/MS (M+H ⁺)
3-ciclobutil-7-[[4-(metiloxi)-1,7-naftiridin-2-il]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E228)	2-cloro-4-(metiloxi)-1,7-naftiridina	376
3-ciclobutil-7-(1,5-naftiridin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E229)	2-bromo-1,5-naftiridina (J.W. Henk, J.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

Ejemplo 231**6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2,3-piridindicarboxilato de dimetilo (E231)**

Una mezcla de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ol (E3) (1,5 g), 6-cloro-2,3-piridindicarboxilato de dimetilo (1,58 g, Kenji Niiyama et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 12, 21, 2002, 3041-3054) y carbonato de cesio (4,4 g) en DMF seca (30 ml) se calentó a 80°C durante 3 horas. La mezcla enfriada se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (3 x 100 ml), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (2 x 100 ml) y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó para producir un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95) para producir el compuesto del título (E231), MS (ES+) m/e 411 [M+H]⁺.

Ejemplo 232

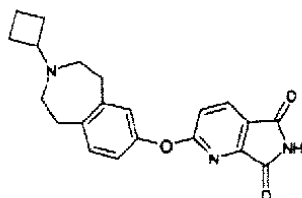
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-2,3-piridindicarboxilato de disodio (E232)



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

Ejemplo 233

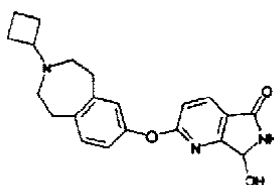
2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5,7(6*H*)-diona (E233)



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

Ejemplo 234

2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (E234)

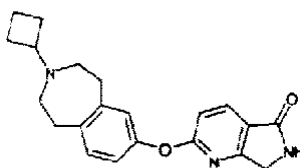


Se añadió perclorato de magnesio (0,89 g) a una disolución de 2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-

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

Ejemplo 235

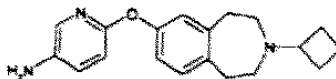
2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (E235)



Una mezcla de 2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-5-ona (E234) (90 mg, 0,25 mmol) y trietilsilano (0,1 ml) en ácido trifluoroacético (0,1 ml) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (1:9:90), MS (ES+) m/e 350 [M+H]⁺.

Ejemplo 236

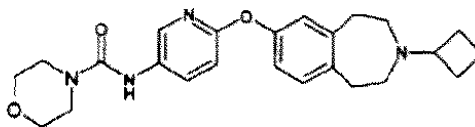
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinamina (E236)



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

Ejemplo 237

25 [6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido morfolin-4-carboxílico (E237)



Se añadió cloruro de morfolin-4-carbonilo (0,15 ml, 1,38 mmol) a una disolución agitada de 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinamina (E236) (77 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (0,04 ml, 0,30 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 24 horas. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 5 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95) para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 423 [M+H]⁺.

Ejemplos 238-240

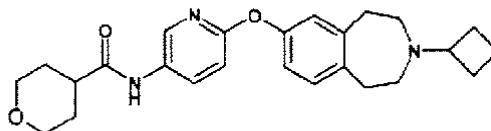
Los ejemplos 238-240 se prepararon a partir de 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinamina (E236) y el cloruro de carbonilo o cloruro de ácido apropiados indicados en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 237 (E237):

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

5

Ejemplo 241

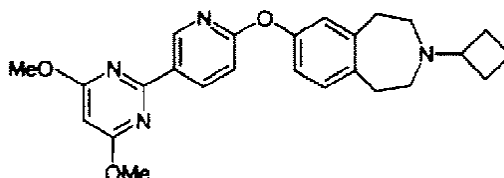
[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (E241)



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

Ejemplo 242

- 20 **3-ciclobutil-7-[5-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)piridin-2-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina (E242)**



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

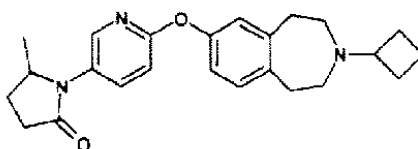
Ejemplos 243-249

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

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

Ejemplo 250

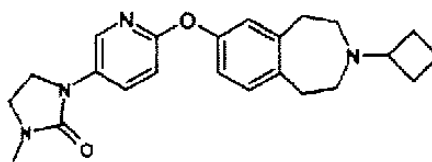
5 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-5-metil-2-pirrolidinona (E250)



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

Ejemplo 251

15 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-3-metil-2-imidazolidina (E251)

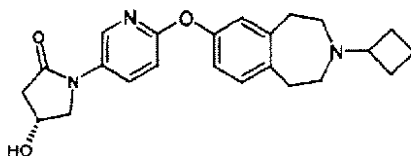


Se suspendieron 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (E207) (294 mg, 0,7 mmol), 1-metil-2-imidazolidinona (90 mg, 0,9 mmol), carbonato de cesio (364 mg, 1,1 mmol), xantfos (12 mg, 0,02 mmol) en tolueno (10 ml). Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (6 mg, 0,007 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción entonces se aplicó directamente sobre un cartucho de intercambio

iónico SCX (Varian, 5 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas se redujeron y el material bruto se purificó mediante una cromatografía en fase inversa automática para producir el producto del título (104 mg), MS (ES+) m/e 393 [M+H]⁺.

Ejemplo 252

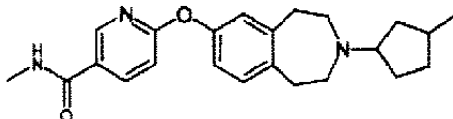
- 5 **(4R)-1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-4-hidroxi-2-pirrolidinona (E252)**



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

Ejemplo 253

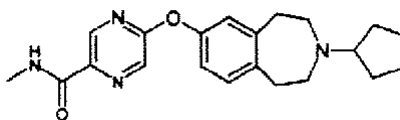
N-metil-6-{[3-(3-metilciclopentil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi}-3-piridincarboxamida (E253)



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

Ejemplo 254

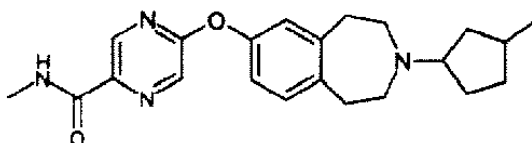
5-{[3-(3-ciclopentil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi}-N-metil-2-pirazincarboxamida (E254)



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

Ejemplo 255

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

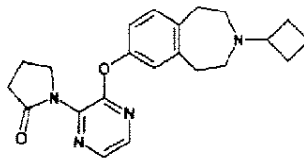


- 25 El ejemplo 255 (E255) se preparó a partir de N-metil-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)-2-pirazincarboxamida (D49) y 3-metilciclopentanona utilizando el método descrito para el ejemplo 223, MS (ES+)

m/e 381 [M+H]⁺.

Ejemplo 256

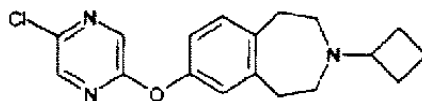
1-{3-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinil}-2-pirrolidinona (E256)



- 5 Se disolvió 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (103 mg, 0,47 mmol) en dimetilformamida seca (3 ml), enfrió hasta 0°C y se trató con hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 20 mg, 0,49 mmol). Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente a lo largo de 40 minutos. Se añadió una disolución de 1-(3-cloro-2-pirazinil)-2-pirrolidinona (D46) (103 mg, 0,52 mmol) en dimetilformamida seca (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se calentó a 80°C durante 2,5 horas. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente, se aplicó a una columna SCX, y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880/metanol (1:9). Las fracciones básicas se reunieron y se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (0,2:1,8:98) para producir el compuesto del título (86 mg), MS (ES+) m/e 379 [M+H]⁺.

Ejemplo 257

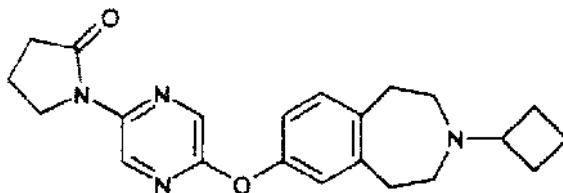
- 15 7-[(5-cloro-2-pirazinil)oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E257)



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

Ejemplo 258

- 25 1-{5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinil}-2-pirrolidinona (E258)

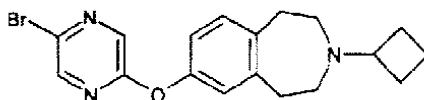


- 30 Se añadieron juntos 7-[(5-cloro-2-pirazinil)oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E257) (132 mg, 0,40 mmol), pirrolidinona (0,06 ml, 0,80 mmol), carbonato de potasio (200 mg, 1,45 mmol), yoduro de cobre(I) (23 mg, 0,12 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,01 ml, 0,12 mmol) en dioxano seco (3 ml) y se calentaron en un reactor de microondas a 175°C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con metanol y se aplicó a una columna SCX, y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880/metanol (1:9). Las fracciones básicas se reunieron y se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna,

eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (0,2:1,8:98) para producir el compuesto del título (64 mg), MS (ES+) m/e 379 [M+H]⁺.

Ejemplo 259

7-[(5-bromo-2-pirazinil)oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E259)

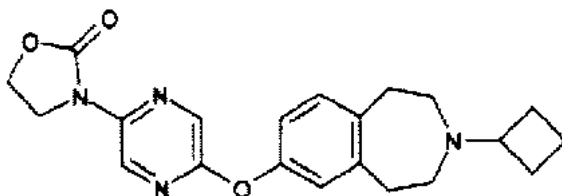


5

El compuesto del título se preparó a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y 2,5-dibromopirazina (D48) utilizando el método del ejemplo 257 (E257), MS (ES+) m/e 375 [M+H]⁺.

Ejemplo 260

3-{5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinil}-1,3-oxazolidin-2-ona (E260)

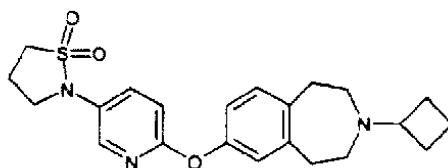


10

El compuesto del título se preparó a partir de 7-[(5-bromo-2-pirazinil)oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E259) y oxazolidinona utilizando el método del ejemplo 258 (E258), MS (ES+) m/e 381 [M+H]⁺.

Ejemplo 261

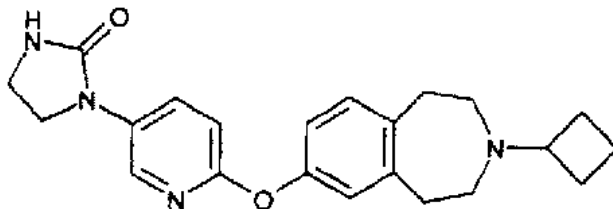
3-ciclobutil-7-[5-(1,1-dioxo-2-isotiazolidin-2-il)piridin-2-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E261)



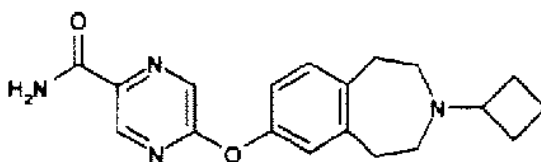
15

Se añadieron juntos 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E207) (200 mg, 0,48 mmol), 1,1-dióxido de isotiazolidina (116 mg, 0,96 mmol) (Evans, Brian J., Takahashi Doi, Joyce, Musker, W. Kennet, J. Org. Chem., 55, 9, 1990, 2580-2586), carbonato de potasio (238 mg, 1,73 mmol), yoduro de cobre(I) (27 mg, 0,14 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina 0,02 ml, 0,14 mmol) en dioxano seco (3 ml) y se calentaron en un reactor de microondas a 140°C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con metanol y se aplicó a una columna SCX, eluyendo con metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880/metanol (1:9). Las fracciones básicas se reunieron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95) para producir el compuesto del título (145 mg), MS (ES+) m/e 414 [M+H]⁺.

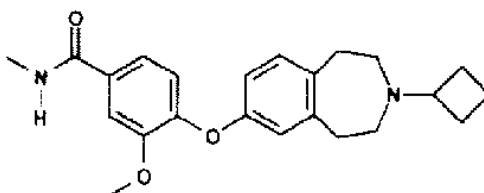
25

Ejemplo 262**1-[[6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]-2-imidazolidinona (E262)**

5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E207) y 2-imidazolidinona utilizando el método del ejemplo 261, MS (ES+) m/e 379 [M+H]⁺.

Ejemplo 263**5-[[3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazincarboxamida (E263)**

10 Se disolvió ácido 5-[[3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazincarboxílico (E123a) (168 mg, 0,47 mmol) en dimetilformamida seca (5 ml), se trató con 1,1'-carbodiimidazol (230 mg, 1,42 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se trató con amoníaco 0,880 (0,14 ml, 2,84 mmol) y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de (0,5:4,5:95) para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 339 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 264**4-[[3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-3-(metiloxi)benzamida (E264)****Etapa 1: 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

20 Se añadieron juntos 7-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,0 g, 5,06 mmol) (Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 22, 2000, 2553-2556), bis(pinacolato)diboro (1,41 g, 5,57 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-dicloropaldio(II) (0,22 g, 0,30 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (0,17 g, 0,30 mmol) y acetato de potasio (1,49 g, 15,2 mmol) en dioxano seco y la mezcla resultante se calentó hasta 80°C durante 3 horas. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La porción orgánica se secó bajo sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:pentano (1:9) para producir el compuesto del título (1,60 g), MS (ES+) m/e 274

$[(M+H)-CO_2^tBu]^+$.

Etapa 2: Ácido (3-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)borónico

5 Se disolvió 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E264, etapa 1) (1,60 g, 4,29 mmol) en acetona (25 ml), se trató con peryodato de sodio (2,75 g, 12,9 mmol), acetato de amonio (0,73 g, 9,44 mmol) y agua (25 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La acetona se eliminó mediante evaporación al vacío, y la capa acuosa remanente se extrajo con acetato de etilo y diclorometano. Las capas orgánicas se reunieron, se secaron bajo sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título (1,06 g), MS (ES+) m/e 192 $[(M+H)-CO_2^tBu]^+$.

10 **Etapa 3: 7-([2-(metiloxi)-4-[(metiloxi)carbonil]fenil]oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

15 Se disolvió ácido (3-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)borónico (E264, etapa 2) (500 mg, 1,72 mmol) en diclorometano seco (15 ml) y se trató secuencialmente con vanillato de metilo (313 mg, 1,72 mmol), tamices moleculares (4A, 1,0 g), acetato de cobre (467 mg, 2,58 mmol) y trietilamina (1,20 ml, 8,60 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró a través de celite y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio saturada. La porción orgánica se secó bajo sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de (0,1:9,9) para producir el compuesto del título (240 mg), MS (ES+) m/e 328 $[(M+H)-CO_2^tBu]^+$.

20 **Etapa 4: Ácido 4-([3-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-(metiloxi)-benzoico**

25 Se disolvió 7-([2-(metiloxi)-4-[(metiloxi)carbonil]fenil]oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E264, etapa 3) (240 mg, 0,56 mmol) en etanol (2 ml), se trató con hidróxido de sodio 2 M (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se reunieron, se secaron bajo sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título (0,15 g), MS (ES+) m/e 314 $[(M+H)-CO_2^tBu]^+$.

Etapa 5: 7-[4-[(metilamino)carbonil]-2-(metiloxi)fenil]oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

30 Se disolvió ácido 4-([3-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-(metiloxi)benzoico (E264, etapa 4) (145 mg, 0,35 mmol) en dimetilformamida seca (5 ml), se trató con 1,1'-carbonyldiimidazol (85 mg, 0,53 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se trató con metilamina (0,53 ml, 1,05 mmol, 2 M en THF) y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:pentano 1:1) para producir el compuesto del título (0,10 g), MS (ES+) m/e 327 $[(M+H)-CO_2^tBu]^+$.

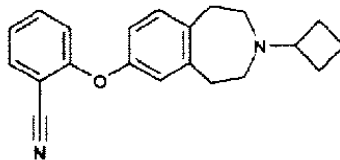
35 **Etapa 5: N-metil-3-(metiloxi)-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida**

40 Se disolvió 7-[4-[(metilamino)carbonil]-2-(metiloxi)fenil]oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E264, etapa 5) (100 mg, 0,23 mmol) en diclorometano seco (2 ml), se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en metanol y se aplicó a una columna SCX, eluyendo con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas se reunieron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (78 mg), MS (ES+) m/e 327 $[M+H]^+$.

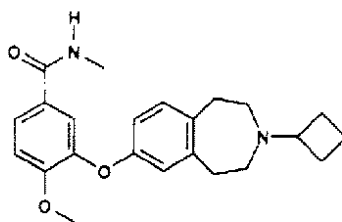
Etapa 7: 4-([3-(3-ciclobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-3-(metiloxi)benzamida

45 Se disolvió N-metil-3-(metiloxi)-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida (E264, etapa 6) (78 mg, 0,24 mmol) en diclorometano seco (5 ml), se trató con ciclobutanona (0,04 ml, 0,48 mmol) y ácido acético (1 gota), y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (102 mg, 0,48 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con metanol y se aplicó a una columna SCX, eluyendo con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880/metanol (1:9). Las fracciones básicas se reunieron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95) para producir el compuesto del título (20 mg), MS (ES+) m/e 381 $[M+H]^+$.

50

Ejemplo 265**2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]benzotrilo (E265)**

5 Se disolvió 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (300 mg, 1,38 mmol) en piridina (10 ml), se enfrió en un baño de hielo y se trató con hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) (66 mg, 1,66 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos, se trató con bromuro de cobre(I) (277 mg, 1,93 mmol) y se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una disolución de 2-yodobenzotrilo (948 mg, 4,14 mmol) en piridina (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco:metanol:diclorometano (0,2:1,8:98) para producir el compuesto del título (180 mg), MS (ES+) m/e 319 [M+H]⁺.

Ejemplo 266**3-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-4-(metiloxi)benzamida (E266)**

15

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

20 El compuesto del título se preparó a partir del ácido (3-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)borónico (E264, etapa 2) y metil-3-hidroxi-4-metoxibenzoato, utilizando el método del ejemplo 264, etapa 3, MS (ES+) m/e 328 [(M+H)-CO₂^tBu]⁺.

Etapa 2: Ácido 3-[(3-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-4-(metiloxi)benzoico

25 El compuesto del título se preparó a partir de 7-({2-(metiloxi)-5-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E266, etapa 1), utilizando el método del ejemplo 264, etapa 4, MS (ES+) m/e 314 [(M+H)-CO₂^tBu]⁺.

Etapa 3: 7-[[5-[(metilamino)carbonil]-2-(metiloxi)fenil]oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

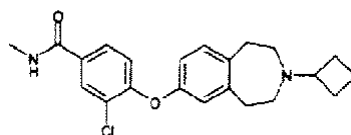
30 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 3-[(3-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-4-(metiloxi)benzoico (E266, etapa 2) y metilamina, utilizando el método del ejemplo 264, etapa 5, MS (ES+) m/e 327 [(M+H)-CO₂^tBu]⁺.

Etapa 4: N-metil-4-(metiloxi)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida

35 El compuesto del título se preparó a partir de 7-[[5-[(metilamino)carbonil]-2-(metiloxi)fenil]oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E266, etapa 3), utilizando el método del ejemplo 264, etapa 6, MS (ES+) m/e 327 [M+H]⁺.

Etapas 5: 3-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-4-(metiloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó a partir de *N*-metil-4-(metiloxi)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida (E266, etapa 4), utilizando el método del ejemplo 264, etapa 7, MS (ES+) m/e 381 [M+H]⁺.

Ejemplo 267**5 3-cloro-4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbenzamida (E267)****Etapas 1: 7-[(2-cloro-4-[(metiloxi)carbonil]fenil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (320 mg, 1,72 mmol) y ácido 3-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]borónico (E264, etapa 2), utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 3 (211 mg, 29%), RMN (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 2,88 (4H, m), 3,56 (4H, m), 3,91 (3H, s), 6,78-6,89 (3H, m), 7,12 (H, m), 7,84 (H, m), 8,14 (H, s).

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

- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 7-[(2-cloro-4-[(metiloxi)carbonil]fenil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E267, etapa 1), utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 4, MS (ES-) m/e 416 y 418 [M-H].

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

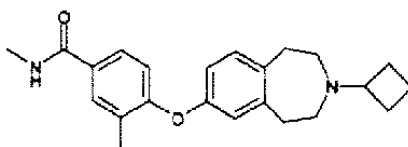
- 20 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 3-cloro-4-[(3-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]benzoico (E267, etapa 2) y metilamina, utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 5 (82 mg, 52%), MS (ES+) m/e 431 y 433 [M+H]⁺.

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

- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 7-[(2-cloro-4-[(metilamino)carbonil]fenil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E267, etapa 3), utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 6 (54 mg, 94%), MS (ES+) m/e 331 y 333 [M+H]⁺.

Etapas 5: 3-cloro-4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbenzamida

- 30 El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-N-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida (E267, etapa 4) y ciclobutanona, utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 7 (36 mg, 57%), MS (ES+) m/e 385 y 387 [M+H]⁺.

Ejemplo 268**4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N,3-dimetilbenzamida (E268)**

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

5 El compuesto del título se preparó a partir del éster *terc*-butílico del ácido 7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[*d*]azepin-3-carboxílico (solicitud internacional PCT (2002), documento WO 02/40471) y 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo, utilizando el método indicado en el ejemplo 128 (211 mg, 29%), RMN (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 2,32 (3H, m), 2,86 (4H, m), 3,55 (4H, m), 3,89 (3H, s), 6,71-6,81 (3H, m), 7,08 (H, m), 7,80 (H, m), 7,94 (H, s).

Etapa 2: Ácido 4-[(3-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]-3-metilbenzoico

10 El compuesto del título se preparó a partir de 7-({2-metil-4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E268, etapa 1), utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 4, (247 mg, 94%), MS (ES-) m/e 396 [M-H].

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

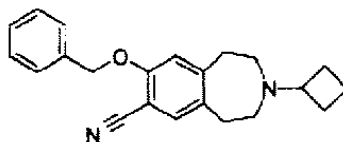
15 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 4-[(3-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]-3-metilbenzoico (E268, etapa 2) y metilamina, utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 5 (136 mg, 53%), MS (ES+) m/e 441 [M+H]⁺.

Etapa 4: N,3-dimetil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida

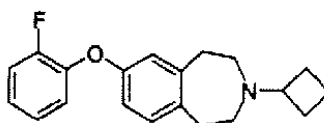
20 El compuesto del título se preparó a partir de 7-({2-metil-4-[(metilamino)carbonil]fenil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E268, etapa 3), utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 6 (90 mg, 88%), MS (ES+) m/e 331 [M+H]⁺.

Etapa 5: 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N,3-dimetilbenzamida

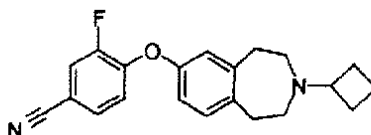
25 El compuesto del título se preparó a partir de N,3-dimetil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida (E268, etapa 4) (90 mg, 0,29 mmol) y ciclobutanona (50 μl, 0,58 mmol), utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 7 (71 mg, 67%), MS (ES+) m/e 365 [M+H]⁺.

Ejemplo 269**3-ciclobutil-8-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-carbonitrilo (E269)**

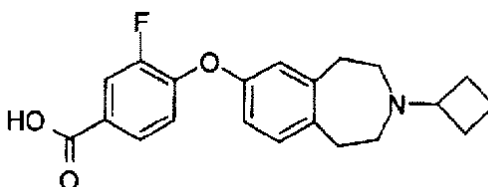
30 Una mezcla de 3-ciclobutil-7-yodo-8-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E226) (250 mg, 0,58 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (33 mg, 0,029 mmol), yoduro de cobre(I) (11 mg, 0,058 mmol) y cianuro de sodio (56 mg, 1,15 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite, se lavó con agua, después con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 333 [M+H]⁺.

Ejemplo 270**3-ciclobutil-7-[(2-fluorofenil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E270)**

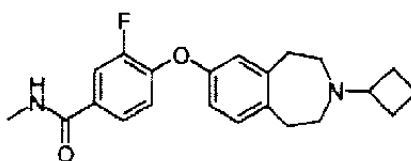
El ejemplo 270 (E270) se preparó a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[*d*]azepin-7-ol (E3) y 2-fluoroyodobenceno, utilizando el método descrito para el ejemplo 128, MS (ES+) m/e 312 [M+H]⁺.

Ejemplo 271**4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorobenzonitrilo (E271)**

5 Una mezcla de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ol (E3) (100 mg, 0,46 mmol), 3,4-difluorobenzonitrilo (70 mg, 0,51 mmol) y carbonato de potasio (159 mg, 1,15 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) se calentó a 85°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880/metanol. Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (E271), MS (ES+) m/e 337 [M+H]⁺.

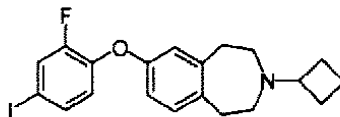
10 Ejemplo 272**Ácido 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorobenzoico (E272)**

15 Se disolvió 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorobenzonitrilo (E271) (150 mg, 0,45 mmol) en una mezcla de etanol (1 ml) y agua (1,5 ml), se trató con hidróxido de sodio (150 mg, 4,5 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se trató después con ácido acético (0,39 ml, 6,75 mmol) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (2:18:80) para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 356 [M+H]⁺.

Ejemplo 273**20 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluoro-N-metilbenzamida (E273)**

25 Una disolución del ácido 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorobenzoico (E272) (164 mg, 0,36 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (438 mg, 1,15 mmol) en dimetilformamina (2 ml) se trató con diisopropiltilamina (0,40 ml, 2,3 mmol), seguido de una disolución de metilamina 2 M en tetrahidrofurano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se aplicó a una columna de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880/metanol, y las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95) para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 369 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 274**3-ciclobutil-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E274)****Etapa 1: 7-[(2-fluoro-4-nitrofenil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

- 5 Se añadió 3,4-difluoronitrobenzoceno (664 mg, 4,18 mmol) a una mezcla del éster *terc*-butílico del ácido 7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[*d*]azepin-3-carboxílico (documento WO 02/40471) (1 g, 3,8 mmol) y carbonato de potasio (1,3 g, 9,49 mmol) en dimetilformamida (10 ml) y la reacción se calentó a 130°C durante 3 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y después con una mezcla de agua:salmuera (1:1), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:pentano (1:10) para producir el compuesto del título. MS (ES+) m/e 303 [M-COOtBu]⁺.

Etapa 2: 7-[(4-amino-2-fluorofenil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 15 A una disolución de 7-[(2-fluoro-4-nitrofenil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E274, etapa 1) (1,37 g, 3,40 mmol) en etanol (25 ml) se le añadió paladio sobre carbón (al 10% en peso de paladio) (300 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 273 [M-M-COOtBu]⁺.

Etapa 3: 7-[(2-fluoro-4-yodofenil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

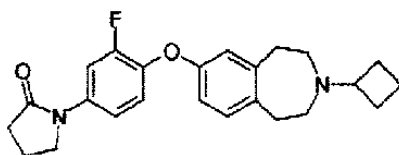
- 20 A una disolución de 7-[(4-amino-2-fluorofenil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E274, etapa 2) (0,5 g, 1,34 mmol) y yodoformo (1 g, 2,69 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió gota a gota nitrito de *terc*-butilo (0,32 ml, 2,69 mmol). La reacción entonces se calentó a reflujo durante 1 hora, se enfrió y se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:pentano (1:10) para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 384 [M-COOtBu]⁺.

Etapa 4: 7-[(2-fluoro-4-yodofenil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

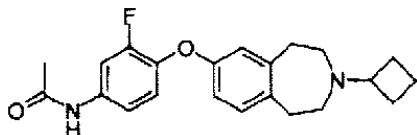
El compuesto del título se preparó a partir de 7-[(2-fluoro-4-yodofenil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E274, etapa 3) utilizando un método análogo al descrito para la descripción 2 (D2), MS (ES+) m/e 384 [M+H]⁺.

Etapa 5: 3-ciclobutil-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

- 30 El compuesto del título se preparó a partir de 7-[(2-fluoro-4-yodofenil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E274, etapa 4) utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 1 (E1), MS (ES+) m/e 438 [M+H]⁺.

Ejemplo 275**1-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorofenil}-2-pirrolidinona (E275)**

- 35 El compuesto del título se preparó a partir de 3-ciclobutil-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E274) utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 258 (E258), MS (ES+) m/e 395 [M+H]⁺.

Ejemplo 276***N*-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorofenil}acetamida (E276)****5 Etapa 1: 7-[[4-[(acetilamino)-2-fluorofenil]oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo**

A una disolución de 7-[[4-[(acetilamino)-2-fluorofenil]oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E274, etapa 2) (250 mg, 0,67 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió trietilamina (0,19 ml, 1,34 mmol) y cloruro de acetilo (50 μ l, 0,74 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción entonces se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico 3 N, después con bicarbonato de sodio saturado, después con agua, y el diclorometano se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:pentano (1:1) para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 413 [M-H].

15 Etapa 2: *N*-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorofenil}acetamida

El compuesto del título se preparó a partir de 7-[[4-[(acetilamino)-2-fluorofenil]oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E276, etapa 1) a través de un procedimiento en 2 etapas análogo al descrito en el ejemplo 274, etapas 4-5, MS (ES+) m/e 369 [M+H]⁺.

Ejemplo 277

El ejemplo 277 (E277) se preparó a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ol (E3) y el yoduro aromático apropiado indicado en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 128 (E128):

Ejemplo	Yoduro aromático	LC/MS (M+H ⁺)
1-[3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-iloxi)fenil]-1-pirrolidin-1-ilmetanona (E277)	1-[(3-yodofenil)carbonil]-pirrolidina (D52)	391

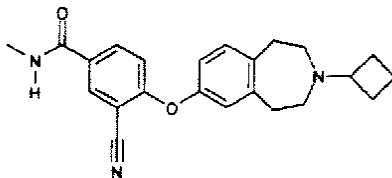
20

Ejemplo 278

El ejemplo 278 (E278) se preparó a partir del ácido 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-piridincarboxílico (E187a) y la amina apropiada indicada en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 177 (E177):

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -3-benzazepin-7-il)oxi]- <i>N</i> -(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-2-piridincarboxamida (E278)	Tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-amina	422

25

Ejemplo 279**3-ciano-4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbenzamida (E278)****Etapa 1: Ácido 3-ciano-4-(metiloxi)benzoico**

- 5 El compuesto del título se preparó a partir de 3-ciano-4-(metoxi)benzoato de metilo utilizando el método del ejemplo 264, etapa 4, RMN de ^1H (CDCl_3) 8,32 (1H, d), 8,29-8,27 (1H, dd), 7,06-7,04 (1H, d), 4,03 (3H, s).

Etapa 2: 3-ciano-N-metil-4-(metiloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 3-ciano-4-(metiloxi)benzoico (E279, etapa 1), utilizando el método del ejemplo 264, etapa 5, MS (ES+) m/e 191 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Etapa 3: 3-ciano-4-hidroxi-N-metilbenzamida

- Se disolvió 3-ciano-N-metil-4-(metiloxi)benzamida (E279, etapa 2) (346 mg, 1,82 mmol) en diclorometano seco (10 ml), se enfrió hasta 0°C y se trató con tribromuro de boro (disolución 1 M en diclorometano) (9,11 ml, 9,11 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se trató con agua añadida gota a gota y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico 2 M (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se reunieron, se secaron bajo sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:diclorometano (1:1) para producir el compuesto del título (86 mg), MS (ES+) m/e 177 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20 Etapa 4: 7-[(2-ciano-4-[(metilamino)carbonil]fenil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

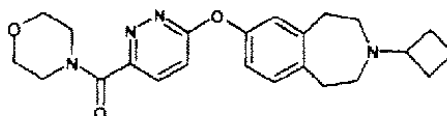
El compuesto del título se preparó a partir de 3-ciano-4-hidroxi-N-metilbenzamida (E279, etapa 3) y ácido (3-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)borónico (E264, etapa 2), utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 3, MS (ES+) m/e 322 $[(\text{M}+\text{H})-\text{CO}_2^t\text{Bu}]^+$.

Etapa 5: 3-ciano-N-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida

- 25 El compuesto del título se preparó a partir de 7-[(2-ciano-4-[(metilamino)carbonil]fenil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E279, etapa 4) utilizando el método del ejemplo 264, etapa 6, MS (ES+) m/e 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 6: 3-ciano-4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbenzamida

- 30 El compuesto del título se preparó a partir de 3-ciano-N-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida (E279, etapa 5), utilizando el método del ejemplo 264, etapa 7, MS (ES+) m/e 376 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 280**3-ciclobutil-7-[(6-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridazinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E280)****Etapa 1: 4-[(6-cloro-3-piridazinil)carbonil]morfolina**

- 35 Una mezcla de ácido 6-oxo-1,6-dihidro-3-piridazincarboxílico (A.E. Mourad et al., J. Het. Chem., 1992, 29(6), 1583-

1592, 0,5 g) en oxiclورو de fósforo (2 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. El exceso de oxiclورو de fósforo se evaporó y se añadió THF (5 ml) al residuo. La disolución entonces se enfrió hasta 0°C y se añadió trietilamina (1,1 ml), seguida de morfolina (1,87 ml). Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 16 h, después se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 228 [M+H]⁺.

Etapas 2: 3-ciclobutil-7-[[6-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridazinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una mezcla de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ol (E3) (84 mg, 0,385 mmol), 4-[(6-cloro-3-piridazinil)carbonil]morfolina (E280, etapa 1) (70 mg, 0,308 mmol) y carbonato de potasio (85 mg, 0,616 mmol) en acetona seca (3 ml) se calentó a 140°C durante 2 x 15 minutos (300 W) en un reactor de microondas. La mezcla de reacción enfriada se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:190) para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 409 [M+H]⁺.

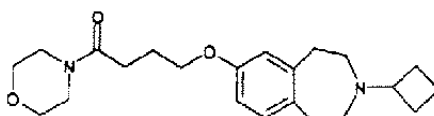
Ejemplos 281-282

Los ejemplos 281-282 (E281-E282) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ol (E3) y ácido 6-oxo-1,6-dihidro-3-piridazincarboxílico utilizando la amina apropiada según se indica en la tabla, empleando el procedimiento en dos etapas según se describe para el ejemplo 280:

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H⁺)
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-3-piridazincarboxamida (E281)	Metilamina	353
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-metil-3-piridazincarboxamida (E282)	Etil(metil)amina	381

Ejemplo 283

3-ciclobutil-7-[[4-(4-morfolinil)-4-oxobutil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E283)



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

Se disolvió 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoato de etilo (E167a) (2,2 g, 6,6 mmol) en metanol (40 ml) y se trató con hidróxido de sodio 2 N (10,0 ml). Después de agitar a reflujo durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. La mezcla bruta se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) y se lavó con agua y después con metanol. Las fracciones orgánicas se redujeron al vacío para producir el compuesto del título (E283), MS (ES+) m/e 304 [M+H]⁺.

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

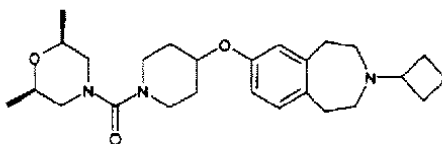
Se disolvió el ácido 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoico (E283, etapa 1) (0,15 g, 0,50 mmol) en diclorometano seco (5 ml) y dimetilformamida seca (2 ml) y se trató con hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,14 g, 1,0 mmol) y N-ciclohexilcarbodiimida, poli(N'-metilestireno) HL (0,53 g, 1,0 mmol, 1,7 mmol/g) y se agitó durante 45 minutos. Se añadió morfolina (0,056 ml, 0,65 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) y se lavó con agua, metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se redujeron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95 a 1:9:90) para producir el compuesto del título (E283), MS (ES+) m/e 373 [M+H]⁺.

Ejemplos 284-285

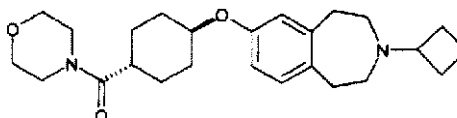
Los ejemplos 284-285 (E284-E285) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina (E6) y el ácido apropiado según se indica en la tabla, empleando un método análogo al descrito para el ejemplo 13 (E13):

Ejemplo	Ácido	LC/MS (M+H ⁺)
3-ciclobutil-7-[(1-[[4-(4-morfolinil)fenil]carbonil]-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -3-benzazepina (E284)	Ácido 4-(4-morfolinil)benzoico	490
3-ciclobutil-7-[[1-(ciclopropilacetil)-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1 <i>H</i> -3-benzazepina (E285)	Ácido ciclopropilacético	383

5

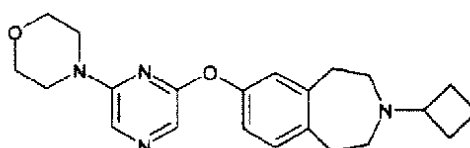
Ejemplo 286**3-ciclobutil-7-[(1-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (E286)**

10 El ejemplo 286 (E286) se preparó a partir de 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina (E6) y *cis*-2,6-dimetilmorfolina utilizando el método descrito para el ejemplo 61 (E61), MS (ES⁺) m/e 442 [M+H]⁺.

Ejemplo 287**3-ciclobutil-7-[(*trans*-4-(4-morfolinilcarbonil)ciclohexil]-oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (E287)**

15 El ejemplo 287 (E287) se preparó a partir de 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepina (E6) y *cis*-4-(4-morfolinilcarbonil)-ciclohexanol (D55) utilizando el método descrito para el ejemplo 5a (E5a), MS (ES⁺) m/e 413 [M+H]⁺.

20 Todas las publicaciones, incluyendo, pero sin limitarse a patentes y solicitudes de patentes, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente como referencia, como si se indicara que cada publicación individual, de forma específica e individual, se incorporase mediante referencia en la presente, como si se mostrara de manera completa.

Ejemplo 288**3-ciclobutil-7-[[6-(4-morfolinil)-2-pirazinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepina (E288)**

25 El ejemplo (E288) se preparó a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-ol (E3) y 4-(6-cloro-2-

pirazinil)morfolina [Zaglyyaeva, O.A., J. Org. Chem. USSR, EN, 14, 1978, 377-380] utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 242 (E242), MS (ES+) m/e 381 [M+H]⁺.

Datos biológicos

5 Puede prepararse una preparación de membrana que contiene receptores de histamina H3 según el siguiente procedimiento.

(i) Generación de una línea celular de histamina H3

Se clonó DNA que codifica el gen de histamina H3 humano (Hovar, A. *et al.* (1999), Mol. Pharmacol., **55(6)**, 1101-1107) en un vector soporte, pCDNA3.1 TOPO (InVitrogen) y su cDNA se aisló a partir de este vector mediante digestión de restricción del DNA del plásmido con las enzimas BamH1 y Not-1, y se acopló al vector de expresión inducible pGene (InVitrogen) digerido con las mismas enzimas. El sistema GeneSwitch™ (un sistema en el que la expresión de un transgén se desconecta en ausencia de un inductor y se conecta en presencia de un inductor) se realizó según se describe en las patentes de EEUU nº 5.364.791, 5.874.534 y 5.935.934. El DNA acoplado se transformó en células bacterianas hospedantes de *E. coli* DH5 α competentes y se colocaron en placas en agar Luria Broth (LB) que contenía Zeocin™ (un antibiótico que permite la selección de células que expresan el gen sh ble, que está presente en pGene y pSwitch) a 50 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$. Las colonias que contenían el plásmido reaclado se identificaron mediante análisis de restricción. El DNA para la transfección en células de mamífero se preparó a partir de 250 ml de cultivos de la bacteria hospedante que contenía el plásmido pGeneH3, y se aislaron utilizando un kit de preparación de DNA (Qiagen Midi-Prep) según las directrices de los fabricantes (Qiagen). Células CHO K1 previamente transfectadas con el plásmido regulador pSwitch (InVitrogen) se sembraron a 2 x 10⁶ células por matraz T75 en medio completo, que contenía medio Hams F12 (GIBCOBRL, Life Technologies) suplementado con suero bovino fetal dializado al 10% v/v, L-glutamina e higromicina (100 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$) 24 horas antes de su utilización. El DNA del plásmido se transfectó en las células utilizando Lipofectamine plus, según las directrices del fabricante (InVitrogen). A las 48 horas después de la transfección, las células se colocaron en medio completo suplementado con Zeocin™ 500 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$.

25 De 10-14 días después de la selección se añadió mifepristona 10 nM (InVitrogen) al medio de cultivo para inducir la expresión del receptor. A las 18 horas después de la inducción, las células se separaron del matraz utilizando ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, 1:5000, InVitrogen), después de varios lavados con disolución salina tamponada con fosfato, pH 7,4, y se resuspendieron en medio de selección que contenía medio esencial mínimo (MEM), sin rojo de fenol, y se suplementó con sales de Earles y clon fetal II al 3% (Hyclone). Se examinaron aproximadamente 1 x 10⁷ células para detectar la expresión del receptor mediante tinción con un anticuerpo policlonal de conejo, 4a, producido contra el dominio N-terminal del receptor de histamina H3, se incubó en hielo durante 60 minutos, seguido de dos lavados en medio de selección. Se detectó el anticuerpo unido al receptor mediante la incubación de las células durante 60 minutos en hielo con un anticuerpo de cabra anticonejo, conjugado con el marcador de fluorescencia Alexa 488 (Molecular Probes). Después de dos lavados más con medio de selección, las células se filtraron a través de un Filcon™ de 50 μm (BD Biosciences) y después se analizaron en un citómetro de flujo FACS Vantage SE equipado con una unidad de depósito de células automática. Las células control eran células no inducidas tratadas de una manera similar. Las células que se tiñeron de modo positivo se seleccionaron como células individuales en placas de 96 pocillos, que contenían medio completo que contenía Zeocin™ 500 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ y se dejaron expandir antes del reanálisis para detectar la expresión del receptor mediante estudios de unión de anticuerpo y ligando. Se seleccionó un clon, 3H3, para la preparación de membranas.

(ii) Preparación de membranas a partir de células cultivadas

Se realizaron todas las etapas del protocolo a 4°C con reactivos preenfriados. El sedimento celular se resuspendió en 10 volúmenes de tampón A2 que contenía ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etansulfónico (HEPES) (pH 7,40) suplementado con leupeptina 10e-4 M (acetil-leucil-leucil-arginal, Sigma L2884), bacitracina 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Sigma B0125), ácido etilendiaminotetraacético 1 mM (EDTA), fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM (PMSF) y pepstatina A 2 x 10e-6 M (Sigma). Las células entonces se homogeneizaron mediante 2 x 15 segundos de golpes en un mezclador Waring de vidrio de 1 litro, seguido de centrifugación a 500 g durante 20 minutos. El sobrenadante entonces se centrifuga a 48.000 g durante 30 minutos. El sedimento se resuspende en 4 volúmenes de tampón A2 mediante la creación de un vórtice durante 5 segundos, seguido de una homogeneización en un homogeneizador Dounce (10-15 golpes). En este punto se toman partes alícuotas de la preparación en tubos de polipropileno y se conservan a -70°C.

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para detectar actividad biológica in vitro según los siguientes ensayos.

55 (I) Ensayo de unión de histamina H3

Para cada compuesto ensayado, en una placa de 96 pocillos transparente de paredes blancas, se añade:

(a) 10 μ l del compuesto de ensayo (o 10 μ l de yodofenpropit (un conocido antagonista de histamina H3) a una concentración final de 10 mM) diluido hasta la concentración requerida en DMSO al 10%

5 (b) 10 μ l de 125 I-4-[3-(4-yodofenilmetoxi)propil]-1H-imidazolío (yodoproxifan) (Amersham, 1,85 MBq/ μ l o 50 μ Ci/ml, actividad específica: aproximadamente 2000 Ci/mmol) diluido hasta 20 pM en tampón de ensayo (tampón Tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) 50 mM, pH 7,4, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 0,5 mM) para producir una concentración final de 20 pM; y

10 (c) 80 μ l de una mezcla de esferas/membranas preparada suspendiendo esferas de ensayo de proximidad de centelleo (SPA) tipo WGA-PVT a 100 mg/ml en tampón de ensayo, seguido de una mezcla con membranas (preparadas según la metodología descrita anteriormente) y diluyendo en tampón de ensayo para producir un volumen final de 80 μ l que contiene 7,5 μ g de proteínas y 0,25 mg de esferas por pocillo (la mezcla se premezcló a temperatura ambiente durante 60 minutos en un rodillo).

15 La placa se agita durante 5 minutos y después se deja en reposo a temperatura ambiente durante 3-4 horas antes de realizar la lectura en un contador Wallac Microbeta mediante un protocolo de cuentas de tritio normalizado de 1 minuto. Los datos se analizaron utilizando una ecuación logística de 4 parámetros.

(II) Ensayo de antagonistas funcionales de histamina H3

Para cada compuesto ensayado, en una placa de 96 pocillos transparente de paredes blancas, se añade:

20 (a) 10 μ l del compuesto de ensayo (o 10 μ l de guanosina 5'-trifosfato (GTP) (Sigma) como control no específico) diluido hasta la concentración requerida en tampón de ensayo (ácido N-2-hidroxiethylpiperazin-N'-2-etansulfónico (HEPES) 20 mM + NaCl 100 mM + MgCl₂ 10 mM, pH 7,4, NaOH);

25 (b) 60 μ l de una mezcla de esferas/membranas/GDP preparada suspendiendo esferas de ensayo de proximidad de centelleo (SPA) de aglutinina de germen de trigo-poliviniltolueno (WGA-PVT) a 100 mg/ml en tampón de ensayo, seguido de una mezcla con membranas (preparadas según la metodología descrita anteriormente) y diluyendo en tampón de ensayo para producir un volumen final de 60 μ l que contiene 10 μ g de proteínas y 0,5 mg de esferas por pocillo (la mezcla se premezcló a 4°C durante 30 minutos en un rodillo, y justo antes de la adición a la placa se añade guanosina 5'-difosfato (GDP, Sigma, diluida en tampón de ensayo) a una concentración final de 10 μ M).

La placa se incuba a temperatura ambiente para equilibrar el antagonista con el receptor/esferas mediante agitación durante 30 minutos, seguido de la adición de:

(c) 10 μ l de histamina (Tocris) a una concentración final de 0,3 μ M; y

30 (d) 20 μ l de la sal de trietilamina de guanosina 5' [γ -³⁵S]tiotriofosfato (Amersham, concentración de radiactividad = 37 kBq/ μ l o 1 mCi/ml, actividad específica: 1160 Ci/mmol) diluida hasta 1,9 nM en tampón de ensayo para producir una concentración final de 0,38 nM.

35 La placa entonces se incuba en un agitador a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de una centrifugación durante 5 minutos a 1500 rpm. La placa se lee entre 3 y 6 horas después de terminar la centrifugación en un contador Wallac Microbeta mediante un protocolo de cuentas de tritio normalizado de 1 minuto. Los datos se analizaron utilizando una ecuación logística de 4 parámetros. La actividad basal utilizada como mínimo, es decir, histamina, no se añade al pocillo.

Resultados

40 Los compuestos de los ejemplos E1-3, E5-149, E151-230, E233-235, E237-256, E258, E260-270, E273 y E275-288 se ensayaron en el ensayo de antagonistas funcionales de histamina H3 y mostraron antagonismo en el siguiente intervalo: 6,5-10,5 pK_b. Más en concreto, los compuestos de los ejemplos 1 y 52 mostraron antagonismo en el siguiente intervalo: 9,0-10,5 pK_b.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que es:

7-benciloxi-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

7-benciloxi-3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

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

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

4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-piperidine-1-carboxilato de terc-butilo;

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

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

10 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

3-ciclobutil-7-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

3-ciclobutil-7-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

3-ciclobutil-7-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

3-ciclobutil-7-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

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

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

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

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

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

20 4-((E)-3-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-3-oxo-propenil)-benzonitrilo;

1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-isoquinolin-6-il-metanona;

1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-(5-metil-isoxazol-3-il)-metanona;

1-Benzotiazol-6-il-1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-metanona;

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

25 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-[4-(1-pirrolidin-1-il-metanoil)-fenil]-metanona;

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

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

1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-piperidin-1-il]-1-tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

30 1-[(R)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

1-[(R)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidin-1-il]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

1-[(S)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidin-1-il]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

1-[(S)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidin-1-il]-1-(tetrahidro-piran-4-il)-metanona;

35 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-(metanesulfonil-fenil)-metanona;

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

- 5-{1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-metanoil}-1H-piridona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-metanona;
- 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-3-metoxi-propan-1-ona;
- 5 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-(2,3-dihidro-benzofuran-7-il)-metanona;
 4-{1-[4-(3-ciclopentil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)piperidin-1-il]-metanoil}-benzonitrilo;
 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-piperidin-1-il]-1-[4-(1-pirrolidin-1-il-metanoil)-fenil]-metanona;
- 10 4-{1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-metanoil}-benzonitrilo;
 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-piridin-4-il-metanona;
 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-quinolin-6-il-metanona;
 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-[4-(1-pirrolidin-1-il-metanoil)-fenil]metanona;
- 15 1-bifenil-4-il-1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-metanona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopentil-metanona;
 4-{1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-piperidin-1-il]-metanoil}-benzonitrilo;
 4-{1-[(R)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-metanoil}-benzonitrilo;
 4-{1-[(R)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidin-1-il]-metanoil}-benzonitrilo;
- 20 4-{1-[(S)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidin-1-il]-metanoil}-benzonitrilo;
 4-{1-[(S)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidin-1-il]-metanoil}-benzonitrilo;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-2,2-dimetil-propan-1-ona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-ciclopropil-metanona;
 1-ciclobutil-1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-metanona;
- 25 4-{1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-piperidin-1-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
 1-[(R)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
 1-[(R)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
 1-[(S)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
- 30 diisopropilamida de ácido 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-pirrolidin-1-il-metanona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-piperidin-1-il-metanona;
 1-[(S)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
 dietilamida de ácido 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;
- 35 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-(1,3-dihidro-isoindol-2-il)-metanona;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-1-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)-metanona;

- isopropil-(2-metoxi-etil) amida de ácido 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;
- 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidin-1-il]-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-metanona;
- isopropilamida de ácido 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;
- 5 (4-fluoro-fenil)-amida de ácido 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidina-1-carboxílico;
- 2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida;
- 2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-fenil-acetamida;
- 2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-1-pirrolidin-1-il-etanona;
- 2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-1-pirrolidin-1-il-etanona;
- 10 3-ciclobutil-7-(1-metanosulfonyl-piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 4-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piperidina-1-sulfonyl]-benzonitrilo;
- 3-ciclobutil-7-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonyl)-piperidin-4-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 4-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-piperidina-1-sulfonyl]-benzonitrilo;
- 4-[(R)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-pirrolidina-1-sulfonyl]-benzonitrilo;
- 15 4-[(R)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidina-1-sulfonyl]-benzonitrilo;
- 4-[(S)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirrolidina-1-sulfonyl]-benzonitrilo;
- 3-ciclobutil-7-(2,4-difluoro-benciloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzonitrilo;
- 3-ciclobutil-7-(3-metoxi-benciloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 20 3-ciclobutil-7-(piridin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-ciclobutil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-ciclobutil-7-(piridin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzonitrilo;
- 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzonitrilo;
- 25 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-1-metil-1H-quinolin-2-ona;
- 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzoato de metilo;
- ácido 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzoico;
- 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-fenil]-1-pirrolidin-il-metanona;
- 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-fenil]-1-morfolin-4-il-metanona;
- 30 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-fenil]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona;
- 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-fenil]-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- 3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzoato de metilo;
- ácido 3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzoico;
- 35 1-[3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-fenil]-1-pirrolidin-il-metanona;
- 1-[3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-fenil]-1-morfolin-4-il-metanona;

ES 2 401 216 T3

- 1-[3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-fenil]-1-(4-piridin-4-il-piperazin-1-il)-metanona;
 1-[3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-fenil]-1-[4-(4-fluoro-fenil)-piperazin-1-il]-metanona;
- 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-nicotinonitrilo;
- 5 3-ciclobutil-7-(piridin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona;
 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-nicotinamida;
 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N,N-dimetil-nicotinamida;
- 10 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-etil-N-metil-nicotinamida;
 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-ciclopentil-nicotinamida;
 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-1-piperidin-1-il-metanona;
 1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-4-il]-1-piperidin-1-il-metanona;
 1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-4-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona;
- 15 1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-4-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-2-il]-1-piperidin-1-il-metanona;
 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-2-il]-1-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)-metanona;
 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-2-il]-1-pirrolidin-1-il-metanona;
 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-2-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
- 20 1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
 1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-1-piperidin-1-il-metanona;
 3-ciclobutil-7-(pirazin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
 3-ciclobutil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
 7-(5-bromo-pirimidin-2-iloxi)-3-Ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 25 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirazina-2-carboxilato de metilo;
 ácido 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirazina-2-carboxílico;
 1-[5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirazin-2-il]-1-morfolin-4-il-metanona;
 etilmetilamida de ácido 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirazina-2-carboxílico;
 1-[5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirazin-2-il]-1-piperidin-4-il-metanona;
- 30 1-[5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirazin-2-il]-1-pirrolidin-4-il-metanona;
 3-ciclobutil-7-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-fenil]-1-morfolin-4-il-metanona;
 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-ciclopropilmetil-benzamida;
 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-fenil]-1-pirrolidin-1-il-metanona;
- 35 N-ciclobutil-4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-benzamida;
 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N,N-dietil-benzamida;

- N-(2-ciano-etil)-4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-metil-benzamida;
 1-[3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-fenil]-1-morfolin-4-il-metanona;
 3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-ciclopropilmetil-benzamida;
 3-ciclobutil-7-[4-(morfolino-4-sulfonil)-fenoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
 5 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N,N-dietil-bencenosulfonamida;
 7-benciloxi-3-ciclohexil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
 3-ciclobutil-7-[[2-(1-piperidinil)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[2-(1-pirrolidinil)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[2-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 10 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-2-pirimidinamina;
 3-ciclobutil-7-[[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 1-[4-({4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}carbonil)fenil]-2-pirrolidinona;
 3-ciclobutil-7-[[1-{{3-(metilsulfonil)fenil}carbonil}-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[1-[(1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiran-6-il)carbonil]-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
 15 benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[{(3S)-3-pirrolidinilmetil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[{(3S)-3-piperidinilmetil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[(3S)-3-piperidiniloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[{(3S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-3-piperidinil]metil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 20 3-ciclobutil-7-[[{(3S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[{(3S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-3-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 4-[[{(3S)-3-[[3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]metil]-1-piperidinil}carbonil] benzonitrilo;
 4-[[{(3S)-3-[[3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]metil]-1-pirrolidinil}carbonil] benzonitrilo;
 4-[[{(3S)-3-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}carbonil] benzonitrilo;
 25 3-ciclobutil-7-[[{(3S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbbonil)-3-pirrolidinil]metil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
 benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[{(3S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbbonil)-3-piperidinil]metil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
 benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[{(3S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbbonil)-3-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 30 6-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-3-piridinacarbonitrilo;
 6-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-N-(ciclopropilmetil)-3-
 piridinacarboxamida;
 7-[[1-[5-(1-azetidilcarbonil)-2-piridinil]-4-piperidinil]oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[1-[5-(4-morfolinilcarbonil)-2-piridinil]-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 35 6-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-N-metil-3-piridinacarboxamida;
 2-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-4-piridinacarbonitrilo;
 3-ciclobutil-7-[[1-(2-pirazinil)-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

- 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoato de etilo;
 ácido 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoico;
 3-ciclobutil-7-[[4-oxo-4-(1-piperidinil)butil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[4-oxo-4-(1-pirrolidinil)butil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 5 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-ciclopentilbutanamida;
 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbutanamida;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(1-metiletil)-2-pirazinacarboxamida;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-pirazinacarboxamida;
 7-[[5-(1-azetidilcarbbonil)-2-pirazinil]oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 10 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N,N-dietil-2-pirazinacarboxamida;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-[2-(metiloxi)etil]-2-pirazinacarboxamida;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-2-pirazinacarboxamida;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirimidinacarbonitrilo;
 ácido 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirimidinecarboxílico;
- 15 3-ciclobutil-7-[[2-(4-morfolinilcarbonil)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(ciclopropilmetil)-2-pirimidinacarboxamida;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-2-pirimidinacarboxamida;
 7-[[2-(1-azetidilcarbbonil)-5-pirimidinil]oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-metil-2-pirimidinacarboxamida;
- 20 N-ciclobutil-5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirimidinacarboxamida;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-pirimidinacarboxamida;
 3-ciclobutil-7-[[2-(1-pirrolidinilcarbonil)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[2-(1-piperidinilcarbonil)-5-pirimidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-2-pirimidinacarboxamida;
- 25 ácido 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-piridinacarboxílico;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-2-piridinacarboxamida;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-2-piridinacarboxamida;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-metil-2-piridinacarboxamida;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N,N-dietil-2-piridinacarboxamida;
- 30 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-[2-(metiloxi)etil]-2-piridinacarboxamida;
 3-ciclobutil-7-[[6-(1-pirrolidinilcarbonil)-3-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[6-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[6-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilcarbonil)-3-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-ciclopentil-2-piridinacarboxamida;
- 35 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinacarboxilato de metilo;

- ácido 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinacarboxílico;
- 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-ciclopropil-3-piridinacarboxamida;
- 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(1-metiletil)-3-piridinacarboxamida;
- 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-3-piridinacarboxamida;
- 5 N-ciclobutil-6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinacarboxamida;
- 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-piridinacarboxamida;
- 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N,N-dietil-3-piridinacarboxamida;
- 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-[2-(metiloxi)etil]-3-piridinacarboxamida;
- 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-[2-(metiloxi)etil]benzamida;
- 10 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metylbenzamida;
- 3-ciclobutil-7-(3-piridiniloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-piridinacarbonitrilo;
- 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 15 N-[6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]acetamida;
- 3-ciclobutil-7-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- N-[2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1,3-tiazol-5-yl]acetamida;
- 3-ciclobutil-7-[(5-nitro-2-thienil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E211)
- N-[5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-thienil]acetamida;
- 20 3-ciclobutil-7-[[6-(metiloxi)-3-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2(1H)-piridinona;
- 1-[6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]etanona;
- 3-ciclobutil-7-[[5-(1H-pirazol-5-il)-2-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-[[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 25 1-[6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]-2-piperidinona;
- 1-[6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]-2-azetidina;
- 3-[6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil]-1,3-oxazolidin-2-ona;
- 3-ciclobutil-7-[[5-(1H-pirazol-1-il)-2-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-[[5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-piridinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 30 6-[(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-3-piridinacarboxamida;
- N-metil-6-[[3-(2-metilciclopentil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]-3-piridinacarboxamida;
- 6-[(3-ciclobutil-8-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-3-piridinacarboxamida;
- 3-ciclobutil-7-yodo-8-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-[[6-metil-4-(metiloxi)-2-quinolinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 35 3-ciclobutil-7-[[4-(metiloxi)-1,7-naftiridin-2-il]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

ES 2 401 216 T3

- 3-ciclobutil-7-(1,5-naftiridin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- N-{7-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-6-metil-1,8-naftiridin-2-il}acetamida;
- 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2,3-piridinadicarboxilato de dimetilo;
- 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2,3-piridinacarboxilato disódico;
- 5 2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-5H-pirrolo[3,4-b]piridina-5,7(6H)-diona;
- 2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
- 2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-5-ona;
- 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinamina(E236)
- [6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-amida de ácido morfolin-4-carboxílico;
- 10 [6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-amida de ácido piperidina-1-carboxílico;
- [6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-amida de ácido pirrolidina-1-carboxílico;
- N-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il] isobutiramida;
- [6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-piridin-3-il]-amida de ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico;
- 15 3-ciclobutil-7-[5-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-il)-piridin-2-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-ciclobutil-7-[5-(4-metanosulfonil-fenil)-pirazina-2-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- N-{4-[5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-pirazin-2-il]-fenil}-acetamida;
- 3-ciclobutil-7-(3,5-dimetil-piridin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-ciclobutil-7-[5-(morfolina-4-sulfonil)-piridin-2-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 20 3-ciclobutil-7-(2-metil-furo[2,3-c]piridin-7-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-4-etoxi-nicotinonitrilo;
- 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-2-metil-nicotinonitrilo;
- 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-5-metil-2-pirrolidinona;
- 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-3-metil-2-imidazolidina;
- 25 (4R)-1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-4-hidroxi-2-pirrolidinona;
- N-metil-6-[(3-(3-metilciclopentil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinacarboxamida;
- 5-[(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-2-pirazinacarboxamida;
- N-metil-5-[(3-(3-metilciclopentil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinacarboxamida;
- 1-{3-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinil}-2-pirrolidinona;
- 30 7-[(5-cloro-2-pirazinil)oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 1-{5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinil}-2-pirrolidinona;
- 7-[(5-bromo-2-pirazinil)oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-{5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinil}-1,3-oxazolidin-2-ona;
- 3-ciclobutil-7-[5-(1,1-dioxo--2-isotiazolidin-2-il)-piridin-2-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 35 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-imidazolidinona;
- 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinacarboxamida;

- 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-3-(metiloxi)benzamida;
 2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]benzonitrilo;
 3-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-4-(metiloxi)benzamida;
 3-cloro-4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbenzamida;
- 5 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N,3-dimetilbenzamida;
 3-ciclobutil-8-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina-7-carbonitrilo;
 3-ciclobutil-7-[(2-fluorofenil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorobenzonitrilo;
 ácido 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorobenzoico;
- 10 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluoro-N-metilbenzamida;
 3-ciclobutil-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 1-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorofenil}-2-pirrolidina;
 N-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorofenil}acetamida;
 1-[3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-fenil]-1-pirrolidin-1-il-metanona;
- 15 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-piridinacarboxamida;
 3-ciano-4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbenzamida;
 3-ciclobutil-7-[[6-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridazinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-3-piridazinacarboxamida;
 6-[(3-Ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-metil-3-piridazinacarboxamida;
- 20 3-ciclobutil-7-[[4-(4-morfolinil)-4-oxobutil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[1-{4-(4-morfolinil)fenil}carbonil]-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[1-(ciclopropilacetil)-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[1-[[2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil]-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-ciclobutil-7-[[trans-4-(4-morfolinilcarbonil)ciclohexil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; o
- 25 3-ciclobutil-7-[[6-(4-morfolinil)-2-pirazinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, para uso en terapia.
- 30 4. Un compuesto según la reivindicación 1, para uso como sustancia terapéutica en el tratamiento de una enfermedad neurológica o un trastorno psiquiátrico.
5. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se define en la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad neurológica o un trastorno psiquiátrico.
- 35 6. El uso según la reivindicación 5, en donde el medicamento es para uso en el tratamiento de: una enfermedad neurológica que es enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, déficit cognitivo, epilepsia, dolor neuropático, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple o ictus; o un trastorno psiquiátrico que es déficit cognitivo de la esquizofrenia, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, depresión o adicción.

7. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una enfermedad neurológica, que comprende el compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.