



**DATOS DEL SOLICITANTE**

(71) Nombres y Apellidos o Razon Social F HOFFMANN-LA ROCHE AG una sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Suiza

No de Identificacion

Representante Legal (Persona Juridica) JOSE ANTONIO LLOREDA

Pais de Domicilio Suiza

Departamento o Estado

Direccion 124 Grenzacherstrasse CH-4070 Basle, Suiza

Ciudad Basle (BASILEA - SUIZA) FOLIO 250 Telefono 061 688 11 11

**(74) DATOS DEL APODERADO**

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad Telefono 326 42 70

**DATOS DEL INVENTOR**

(72) Nombre del Inventor(es) Geo Adam, Alfred Binggeli, Hans-Peter Märki, Vincent Mutel, Maurice Wilhelm y Wolfgang Wostl.

Identificacion 18, Untere Stattenstrasse, D-79650 Schopfheim, Alemania, 36 Hofstetterstrasse,

Direccion CH-4112 flüh, Suiza, 75 Seltisbergerstrasse, CH-4059 Basle, Suiza, 15 Place des Maréchaux, F-68100 Mulhouse, Francia, 11 Chemin du Luegner, F-68790 Morschwiller le Bas, Francia y 2 Im Strick, D-79639 Grenzach-Wyhlen, Alemania

Ciudad Telefono 061 688 11 11

**DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION**

(54) Titulo de la Invención "1, 2, 4, 5-TETRAHIDRO-BENZO[d]AZEPINAS"

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) Pais EPO (32) Fecha 06-08-99 (31) No Solicitud 99115557 3

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

- 6 FEB 2001

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A.61

**RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION**

**ANEXOS DE LA SOLICITUD**

|                                                                                                                           |                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representacion Legal cuando el solicitante sea Persona Juridica                               | <input type="checkbox"/>            |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S I C 15 256                                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Recibo de la tasa respectiva \$608 000 o                                                                                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicacion                                                 | <input type="checkbox"/>            |
| Si se reivindica prioridad Andina                                                                                         |                                     |
| Copia dela primera solicitud                                                                                              | <input type="checkbox"/>            |
| Traducción oficial                                                                                                        | <input type="checkbox"/>            |
| Si se reivindica prioridad Unionista Si                                                                                   |                                     |
| Copia certificada de la primera solicitud EPO 99115557 3 06-08-99                                                         | <input type="checkbox"/>            |
| Nota Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior |                                     |
| Traduccion Simple No 0296 de 16-07-2000 de Eduardo Calado Higuera                                                         | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Capitulo descriptivo                                                                                                      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Dibujos, planos necesarios                                                                                                | <input type="checkbox"/>            |
| Capitulo reivindicatorio                                                                                                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Tarjeta archivo propietarios segun formato                                                                                | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Tarjeta archivo tematico segun formato                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Extracto para publicación segun formato                                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms                                                                                          | <input type="checkbox"/>            |
| Otros Documentos                                                                                                          | <input type="checkbox"/>            |
| Nota Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería                     | <input checked="" type="checkbox"/> |

**SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD**

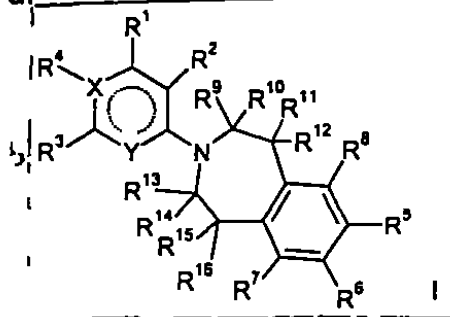
FIRMA

NOMBRE

JOSE ANTONIO LLOREDA

C C 17 159 681 de Bogotá TP.No 10 784

La presente invención se refiere a derivados de 1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin de la fórmula general



en donde

$R^1$  significa hidrogeno, alquilo inferior, oxigeno, halogeno, ó -OR, -O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -O(CHR)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -O(CHR)<sub>n</sub>CN, -O(CHR)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, -O(CHR)<sub>n</sub>-(CHR)<sub>n</sub>OR, -O(CHR)<sub>n</sub>-alquenilo inferior, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>-R, OCF<sub>2</sub>- alquenilo inferior, -OCHRF, -OCHF-alquenilo inferior, -OCF<sub>2</sub>CRF<sub>2</sub>, -OCF<sub>2</sub>Br, -O(CHR)<sub>n</sub>CF<sub>2</sub>Br -O(CHR)<sub>n</sub>-fenilo, en donde el grupo fenilo opcionalmente se puede substituir independientemente uno del otro por entre uno y tres grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halogeno, nitro o ciano,

-O(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-morfolino, -O(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-pirrolidino,

-O(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-piperidino, -O(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-imidazol,

-O(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-triazol, -O(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-piridino, -O(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-Osi-alquilo inferior,

-O(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>OS(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH=CF<sub>2</sub>, -O(CHR)<sub>n</sub>-2,2-dimetil-[1,3] dioxo-lano, -O(CHR)<sub>n</sub>-CHOR-CH<sub>2</sub>OR, -O(CHR)<sub>n</sub>-CHOR-

(CHR)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR o -SR o S(CHR)<sub>n</sub>COOR, o -NR<sub>2</sub>, -N(R)

(CHR)<sub>n</sub>OR, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-morfolino, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-imidazol, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-pirrolidino, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-pirrolidin-2-ona, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-piperidino, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-triazol, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-piridino,

n es 1 - 6,

R significa hidrogeno, alquilo inferior o alquenilo inferior,

independientemente uno de otro, en el caso de que haya más de un grupo R,

$R^2$  significa nitro o ciano,

$R^3$  significa hidrogeno, alquilo inferior, =O, =S, -SR, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior,

-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo o piperazino, substituido opcionalmente por alquilo inferior, o -CONR<sub>2</sub>, -(CHR)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>, -(CHR)<sub>n</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, -

(CHR)<sub>n</sub>OC(O)CF<sub>3</sub>, -(CHR)<sub>n</sub>COOR, -(CHR)<sub>n</sub>SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, en donde grupo fenilo

opcionalmente puede estar substituido independientemente uno de otro por entre uno y tres grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halogeno, nitro o ciano, -(CHR)<sub>n</sub>-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol,

-(CHR)<sub>n</sub>-tetrahidro-piran-2-iloxi o -(CHR)<sub>n</sub>-S-alquilo inferior, o -NR<sub>2</sub>, NRCO-alquilo inferior, -NRCHO,

-N(R)(CHR)<sub>n</sub>CN, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>OR,

-(R)C(O)(CHR)<sub>n</sub>O-alquilo inferior, -NR(CHR)<sub>n</sub>-alquilo inferior, -NR(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-OR,

-N(R)(CHR)<sub>n</sub>OR, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>O-

fenilo, en donde el grupo fenilo opcionalmente puede estar substituido independientemente uno de otro por entre uno y tres grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halogeno nitro o ciano, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-alquenilo inferior, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-O-(CHR)<sub>n</sub>OR, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>C(O)O-

alquilo inferior, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>C(O)NR-alquilo inferior, -N(R)CH<sub>2</sub>-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-(CHR)<sub>n</sub>-morfolino, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-piridino, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-piperidino, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-pirrolidino, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-O-piridino, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>(CHR)<sub>n</sub>-imidazol, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-CR<sub>2</sub>-(CHR)<sub>n</sub>-OR, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-CR<sub>2</sub>-OR, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-CHOR-CH<sub>2</sub>OR, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-CHOR-(CHR)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR, o -OR, -O(CHR)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub> -O(CHR)

(CHR)<sub>n</sub>-o<sub>3</sub>, 11, 12, en donde el grupo fenilo opcionalmente puede estar substituido-independientemente uno de otro por entre uno y tres grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halogeno, nitro o ciano, -O(CHR) (CHR)<sub>n</sub>-O-alquilo inferior, -O(CHR)<sub>n</sub>-piridino o -O(CHR) (CHR)<sub>n</sub>-morfolino, y

R<sup>4</sup> significa hidrogeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o nitro o-OR, -OFC<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>-R, -OCF<sub>2</sub>-alquenilo inferior, -OCHRF, -OCHF-alquenilo inferior, -O(CHR)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, o -(CHR)<sub>n</sub>CHRF, -(CHR)<sub>n</sub>CF<sub>2</sub>R, -(CHR)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloal-quilo, -(CHR)<sub>n</sub>(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -(CHR)<sub>n</sub>CN, -(CHR)<sub>n</sub>-fenilo, en donde el grupo fenilo opcionalmente puede estar substituido independientemente uno de otro por entre uno y tres grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halogeno, nitro o ciano, -(CHR) (CHR)<sub>n</sub>OR, -(CHR)<sub>n</sub>CHORCH<sub>2</sub>OR, -(CHR) -(CHR)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, -(CHR)<sub>n</sub>COOR, -(CHR) (CHR)<sub>n</sub>OSi-alquilo inferior, -(CHR) (CHR)<sub>n</sub>-OS(O)<sub>2</sub>- alquilo inferior, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH=CF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>-R, -CF<sub>2</sub>- alquenilo inferior, -CHRF, -CHF-alquenilo inferior, -(CHR)<sub>n</sub>-2,2-dimetil-[1,3]dioxalano, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-2-oxo-azepan-1-il, -(CHR) (CHR)<sub>n</sub>-morfolino, -(CHR)<sub>n</sub>-piridino, -(CHR) (CHR)<sub>n</sub>-imidazol, -(CHR) (CHR)<sub>n</sub>-triazol, -(CHR) (CHR) n-pirrolidino, substituido opcionalmente por -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> OH, -(chr) (chr)<sub>n</sub>-3-hidroxi-pirrolidino o -(CHR) (CHR)<sub>n</sub>-piperidino, o -NR<sub>2</sub>, -N(R) (CHR)<sub>n</sub>-piridino, -N(R)C(O)O-alquilo inferior, -N(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) C (O) O-alquilo inferior, - N[C(O)O-alquilo inferior]<sub>2</sub>, -NR-NR-C(O)O- alquilo inferior o -N(R) (CHR)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -NRCF<sub>3</sub>, - NRCF<sub>2</sub>-R, -NRCF, -alquenilo inferior, -NRCHRF, -NRCHF-alquenilo inferior, o se encuentra ausente si X es -N= o =N-, o R<sup>4</sup> y R<sup>1</sup> o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se encuentran unidos a los grupos -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> s-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N=, -CH=N-N=, -CH=CH-N=, -NH- -CH=CH- o -NR-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, y forman, conjuntamente con los atomos de N y C a los cuales se encuentran unidos, un anillo adicional,

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> significa hidrogeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, nitro, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> o halogeno, o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se encuentran unidos al grupo -O-CH<sub>2</sub>-O- y forman, conjuntamente con los atomos de C a los cuales se encuentran unidos, un anillo de 5 miembros adicional,

- R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> significan hidrogeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, nitro o halogeno,

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> significan hidrogeno o alquilo inferior,

R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> significan hidrogeno, alquilo inferior, hidroxi, alcoxi inferior, alcoxycarboniloxi inferior o alcanoiloxi inferior,

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> significan hidrogeno, tritio o alquilo inferior,

R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> significa hidrogeno, tritio, alquilo inferior, hidroxi, alcoxi inferior, alcoxycarboniloxi inferior o alcanoiloxi inferior o son conjuntamente un grupo oxo, o

X significa -N=, =N-, -N< >C= o =C<,

Y significa -N=, =N-, -NH-, -CH= o =CH-, y

La linea de puntos puede ser un enlace,

Asi como con sus sales farmacologicamente aceptables en su forma racémica y opticamente activa

Sorprendentemente se ha hallado que los compuestos de la formula general I actuan como antagonistas en los receptores metabotrópicos del glutamato y por lo tanto son utiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con estos receptores



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 45 165  
FECHA JULIO 19 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion 02350410 00302020 Folios 297  
Fecha (AMD) 2000-08-03 15 35 45  
Tramite C02 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTACI  
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE        | TIPO PAGO    | BANCO         | SUCURSAL | CUENTA      | No PAGO | Vr PAGO      |
|--------------------|--------------|---------------|----------|-------------|---------|--------------|
| LLORED A Y CIA S A | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | BOGOTA   | 050-00110-6 | 2879731 | 6 337 000 00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT | RENTISTICO  | CONCEPTO                           | TOTAL CONCEPTO |
|------|-------------|------------------------------------|----------------|
| 1    | 50005-01-01 | SOLICITUDES                        |                |
|      |             | 1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN | 608 000 00     |
|      |             | TOTAL                              | \$ 608 000 00  |

SON SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS



RESPONSABLE \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No \_\_\_\_\_

Carrera 13 No 27 00 Pisos 5 y 10  
Conmutador 334 12 21  
Fax 281 31 25  
Santa Fe de Bogota D C Colombia

### ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra

- a) En el Artículo 2 del Tratado de Amistad y Comercio suscrito el 14 de Marzo de 1908 entre Suiza y Colombia, que establece la "Clausula de la Nación más favorecida"

Suiza, que constituye uno de los países signatarios de la Convención Europea de Patentes vigente desde el 7 de octubre de 1977, convención en virtud de la cual se expiden las Patentes Europeas, es uno de los países respecto de lo cual se han solicitado la correspondiente patente (Solicitud No 99115557 3), tal como se desprende del texto de la solicitud en relación con la cual reclamo prioridad

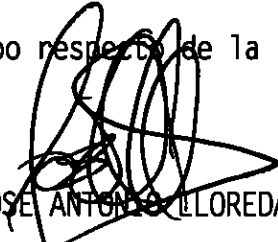
- b) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994 Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidos a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4

- c) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo
- d) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentaron las solicitudes cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogota de los doctores JOSE LLORED CAMACHO y/o ALFONSO LLORED CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No 15 256 En consecuencia ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida

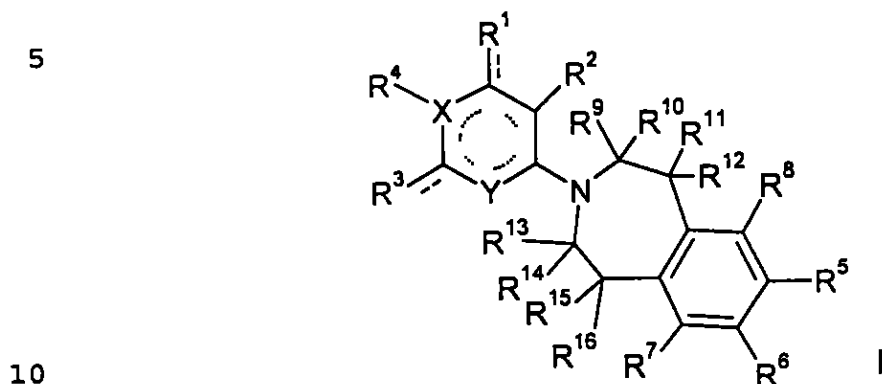
  
JOSE ANTONIO LLORED

T P No 10 784

CODIGO 231

# RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a derivados de 1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin de la fórmula general



en donde

R<sup>1</sup> significa hidrógeno, alquilo inferior, oxígeno, halógeno, ó -OR, -O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -O(CHR)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -O(CHR)<sub>n</sub>CN, -O(CHR)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>OR, -O(CHR)<sub>n</sub>-alquenilo inferior, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>-R, -OCF<sub>2</sub>-alquenilo inferior, -OCHRF, -OCHF-alquenilo inferior, -OCF<sub>2</sub>CRF<sub>2</sub>, -OCF<sub>2</sub>Br, -O(CHR)<sub>n</sub>CF<sub>2</sub>Br, -O(CHR)<sub>n</sub>-fenilo, en donde el grupo fenilo opcionalmente se puede substituir independientemente uno de otro por entre uno y tres grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o ciano, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-morfolino, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-pirrolidino, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-piperidino, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-imidazol, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-triazol, -O(CHR)<sub>n</sub>-piridino, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-OSi-alquilo inferior, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>OS(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH=CF<sub>2</sub>, -O(CHR)<sub>n</sub>-2,2-dimetil-[1,3] dioxolano, -O(CHR)<sub>n</sub>-CHOR-CH<sub>2</sub>OR, -O(CHR)<sub>n</sub>-CHOR-(CHR)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR ó -SR ó S(CHR)<sub>n</sub>COOR, ó

15

20

25

- $-NR_2$ ,  $-N(R)(CHR)(CHR)_nOR$ ,  $-N(R)(CHR)_nCF_3$ ,  
 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ -morfolino,  $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ -imidazol,  
 $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ -pirrolidino,  $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ -pirroli-  
 din-2-ona,  $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ -piperidino,  $-N(R)(CHR)$   
 5  $(CHR)_n$ -triazol,  $-N(R)(CHR)_n$ -piridino,  
 n es 1 - 6,  
 R significa hidrógeno, alquilo inferior o alqueno inferior,  
 independientemente uno de otro, en el caso de  
 que haya más de un grupo R,  
 10  $R^2$  significa nitro o ciano,  
 $R^3$  significa hidrógeno, alquilo inferior, =O, =S, -SR, -S  
 (O)<sub>2</sub>-alquilo inferior,  $-(C_3-C_6)$ cicloalquilo o piperazi-  
 no, substituido opcionalmente por alquilo inferior, o  
 $-CONR_2$ ,  $-(CHR)_nCONR_2$ ,  $-(CHR)_nOR$ ,  $-(CH_2)_n-CF_3$ ,  $-CF_3$ ,  
 15  $-(CHR)_nOC(O)CF_3$ ,  $-(CHR)_nCOOR$ ,  $-(CHR)_nSC_6H_5$ , en donde el  
 grupo fenilo opcionalmente puede estar substituido in-  
 dependientemente uno de otro por entre uno y tres gru-  
 pos alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro  
 o ciano,  $-(CHR)_n$ -1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol,  
 20  $-(CHR)_n$ -tetrahidro-piran-2-iloxi o  $-(CHR)_n$ -S-alquilo  
 inferior, o  $-NR_2$ ,  $-NR_2CO$ -alquilo inferior,  $-NRCHO$ ,  
 $-N(R)(CHR)_nCN$ ,  $-N(R)(CHR)_nCF_3$ ,  $-N(R)(CHR)(CHR)_n-OR$ ,  
 $-N(R)C(O)(CHR)_nO$ -alquilo inferior,  $-NR(CHR)_n$ -alquilo  
 inferior,  $-NR(CHR)(CHR)_n-OR$ ,  $-N(R)(CHR)(CHR)_n-O$ -  
 25 fenilo, en donde el grupo fenilo opcionalmente puede  
 estar substituido independientemente uno de otro por  
 entre uno y tres grupos alquilo inferior, alcoxi infe-  
 rior, halógeno, nitro o ciano,  $-N(R)(CHR)_n$ -alqueno

[ ]

- inferior,  $-N(R)(CHR)(CHR)_n-O-(CHR)_nOR$ ,  $-N(R)(CHR)_nC(O)O$ -  
alquilo inferior,  $-N(R)(CHR)_nC(O)NR$ -alquilo inferior,  
 $-N(R)CH_2)_n-2,2$ -dimetil-[1,3]dioxolano,  $-N(R)(CHR)$   
 $(CHR)_n$ morfolino,  $-N(R)(CHR)_n$ -piridino,  $-N(R)(CHR)$   
5  $(CHR)_n$ -piperidino,  $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ -pirrolidino,  $-N(R)$   
 $(CHR)(CHR)_n-O$ -piridino,  $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ imidazol,  
 $-N(R)(CHR)_n-CR_2-(CHR)_n-OR$ ,  $-N(R)(CHR)_n-CR_2-OR$ ,  
 $-N(R)(CHR)_n-CHOR-CH_2OR$ ,  $-N(R)(CHR)_n-CHOR-(CHR)_n-CH_2OR$ , o  
 $-OR$ ,  $-O(CHR)_nCF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-O(CHR)(CHR)_n-O$ -fenilo, en don-  
10 de el grupo fenilo opcionalmente puede estar substi-  
tuido independientemente uno de otro por entre uno y  
tres grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halóge-  
no, nitro o ciano,  $-O(CHR)(CHR)_n-O$ -alquilo inferior,  $-$   
 $O(CHR)_n$ -piridino o  $-O(CHR)(CHR)_n$ -morfolino, y  
15  $R^4$  significa hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior  
o nitro, o  $-OR$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2-R$ ,  $-OCF_2$ -alqueno in-  
ferior,  $-OCHRF$ ,  $-CHF$ -alqueno inferior,  
 $-O(CHR)_nCF_3$ , o  $-(CHR)_nCHRF$ ,  $-(CHR)_nCF_2R$ ,  $-(CHR)_nCF_3$ ,  $-(C_3-$   
 $C_6)$ cicloal-  
20 quilo,  $-(CHR)_n(C_3-C_6)$ cicloalquilo,  $-(CHR)_nCN$ ,  
 $-(CHR)_n$ -fenilo, en donde el grupo fenilo opcionalmente  
puede estar substituido independientemente uno de otro  
por entre uno y tres grupos alquilo inferior, alcoxi  
inferior, halógeno, nitro o ciano,  $-(CHR)(CHR)_nOR$ ,  
 $-(CHR)_nCHORCH_2OR$ ,  $-(CHR)(CHR)_nNR_2$ ,  $-(CHR)_nCOOR$ ,  
25  $-(CHR)(CHR)_nOSi$ -alquilo inferior,  $-(CHR)(CHR)_n-OS(O)_2$ -  
alquilo inferior,  $-(CH_2)_n-CH=CF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CF_2-R$ ,  $-CF_2$ -  
alqueno inferior,  $-CHRF$ ,  $-CHF$ -alqueno inferior,  
 $-(CHR)_n-2,2$ -dimetil-[1,3]dioxolano,  $-(CH_2)_n-2$ -oxo-

- ( )
- azepan-1-il,  $-(\text{CHR})(\text{CHR})_n$ -morfolino,  $-(\text{CHR})_n$ -piridino,  
 $-(\text{CHR})(\text{CHR})_n$ -imidazol,  $-(\text{CHR})(\text{CHR})_n$ -triazol,  
 $-(\text{CHR})(\text{CHR})_n$ -pirrolidino, substituido opcionalmente  
 por  $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  $-(\text{CHR})(\text{CHR})_n$ -3-hidroxi-pirrolidino o  
 5  $-(\text{CHR})(\text{CHR})_n$ -piperidino, o  $-\text{NR}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R})(\text{CHR})_n$ -piridino,  $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo inferior,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CF}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo inferior,  
 $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo inferior] $_2$ ,  $-\text{NR}-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo inferior o  $-\text{N}(\text{R})(\text{CHR})_n\text{CF}_3$ ,  $-\text{NR}\text{CF}_3$ ,  $-\text{NR}\text{CF}_2-\text{R}$ ,  $-\text{NR}\text{CF}$ ,  
 10  $-\text{alqueno}$  inferior,  $-\text{NR}\text{CHRF}$ ,  $-\text{NRCHF}$ -alqueno inferior,  
 o se encuentra ausente si X es  $-\text{N}=$  ó  $=\text{N}-$ ,  
 o  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^1$  o  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  se encuentran unidos a los grupos  
 $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}=$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$   
 o  $-\text{NR}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  y forman, conjuntamente con los átomos  
 15 de N y C a los cuales se encuentran unidos, un anillo adicional,  
 $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  significa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, nitro,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  o halógeno, o  
 $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  se encuentran unidos al grupo  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$  y forman,  
 20 conjuntamente con los átomos de C a los cuales se encuentran unidos, un anillo de 5 miembros adicional,  
 $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  significan hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, nitro o halógeno,  
 $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  significan hidrógeno o alquilo inferior,  
 25  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$  significan hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi, alcoxi inferior, alcóxycarboníloxi inferior o alcánoloxi inferior,  
 $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$  significan hidrógeno, tritio o alquilo inferior,

$R^{14}$ ,  $R^{15}$  significa hidrógeno, tritio, alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, alcóxycarboníloxio inferior o alcanooíloxio inferior o son conjuntamente un grupo oxo, o

5 X significa  $-N=$ ,  $=N-$ ,  $-N<$ ,  $>C=$  o  $=C<$ ,

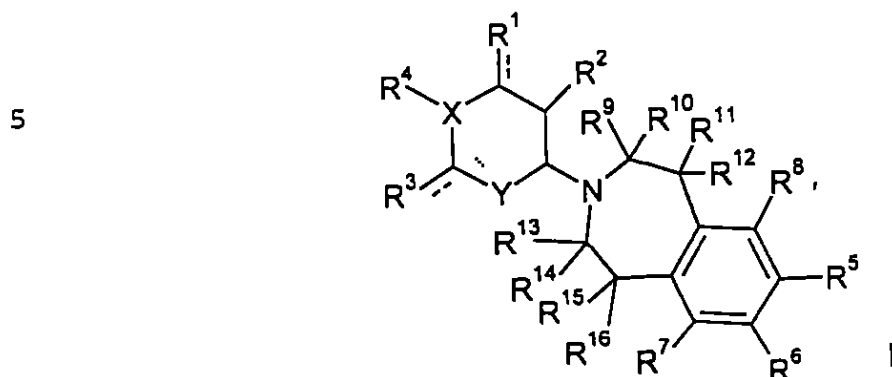
Y significa  $-N=$ ,  $=N-$ ,  $-NH-$ ,  $-CH=$  o  $=CH-$ , y

la línea de puntos puede ser un enlace,

así como con sus sales farmacéuticamente aceptables en su forma racémica y ópticamente activa

10 Sorprendentemente se ha hallado que los compuestos de la fórmula general I actúan como antagonistas en los receptores metabotrópicos del glutamato y por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas con estos receptores

La presente invención se refiere a derivados de 1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin de la fórmula general



10 en donde

$R^1$  significa hidrógeno, alquilo inferior, oxígeno, halógeno, ó -OR, -O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -O(CHR)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -O(CHR)<sub>n</sub>CN, -O(CHR)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>OR, -O(CHR)<sub>n</sub>-alquenilo inferior, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>-R, -OCF<sub>2</sub>-alquenilo inferior, -OCHRF, -OCHF-alquenilo inferior, -OCF<sub>2</sub>CRF<sub>2</sub>, -OCF<sub>2</sub>Br, -O(CHR)<sub>n</sub>CF<sub>2</sub>Br, -O(CHR)<sub>n</sub>-fenilo, en donde el grupo fenilo opcionalmente se puede substituir independientemente uno de otro por entre uno y tres grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o ciano, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-morfolino, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-pirrolidino, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-piperidino, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-imidazol, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-triazol, -O(CHR)<sub>n</sub>-piridino, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-OSi-alquilo inferior, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>OS(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH=CF<sub>2</sub>, -O(CHR)<sub>n</sub>-2,2-dimetil-[1,3] dioxolano, -O(CHR)<sub>n</sub>-CHOR-CH<sub>2</sub>OR, -O(CHR)<sub>n</sub>-CHOR-(CHR)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR ó -SR ó S(CHR)<sub>n</sub>COOR, ó -NR<sub>2</sub>, -N(R)(CHR)(CHR)<sub>n</sub>OR, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>,

15

20

25

-3-

-N(R)(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-morfolino, -N(R)(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-imidazol,  
 -N(R)(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-pirrolidino, -N(R)(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-pirrolidin-2-ona,  
 -N(R)(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-piperidino, -N(R)(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-triazol,  
 -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-piridino,

5 n es 1 - 6,

R significa hidrógeno, alquilo inferior o alqueno inferior, independientemente uno de otro, en el caso de que haya más de un grupo R

R<sup>2</sup> significa nitro o ciano,

10 R<sup>3</sup> significa hidrógeno, alquilo inferior, =O, =S, -SR, -S(O)<sub>2</sub>, -alquilo inferior, -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo o piperazino, substituido opcionalmente por alquilo inferior, o -CONR<sub>2</sub>, -(CHR)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>, -(CHR)<sub>n</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>,

15 -(CHR)<sub>n</sub>OC(O)CF<sub>3</sub>, -(CHR)<sub>n</sub>COOR, -(CHR)<sub>n</sub>SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, en donde el grupo fenilo opcionalmente puede estar substituido independientemente uno de otro por entre uno y tres grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o ciano, -(CHR)<sub>n</sub>-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol,

20 -(CHR)<sub>n</sub>-tetrahidro-piran-2-iloxi o -(CHR)<sub>n</sub>-S-alquilo inferior, o -NR<sub>2</sub>, -NRCO-alquilo inferior, -NRCHO,

-N(R)(CHR)<sub>n</sub>CN, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -N(R)(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-OR, -N(R)C(O)(CHR)<sub>n</sub>O-alquilo inferior, -NR(CHR)<sub>n</sub>-alquilo inferior, -NR(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-OR, -N(R)(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-O-

25 fenilo, en donde el grupo fenilo opcionalmente puede estar substituido independientemente uno de otro por entre uno y tres grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o ciano, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-alqueno inferior, -N(R)(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-O-(CHR)<sub>n</sub>OR, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>C(O)O-

alquilo inferior,  $-N(R) (CHR)_n C(O) NR$ -alquilo inferior,  
 $-N(R) CH_2)_n$ -2,2-dimetil-[1,3]dioxolano,  $-N(R) (CHR)$   
 $(CHR)_n$ -morfolino,  $-N(R) (CHR)_n$ -piridino,  $-N(R) (CHR)$   
 $(CHR)_n$ -piperidino,  $-N(R) (CHR) (CHR)_n$ -pirrolidino,  $-N(R)$   
 5  $(CHR) (CHR)_n$ -O-piridino,  $-N(R) (CHR) (CHR)_n$ -imidazol,  
 $-N(R) (CHR)_n$ - $CR_2$ -( $CHR)_n$ -OR,  $-N(R) (CHR)_n$ - $CR_2$ -OR,  
 $-N(R) (CHR)_n$ -CHOR- $CH_2OR$ ,  $-N(R) (CHR)_n$ -CHOR-( $CHR)_n$ - $CH_2OR$ , o  
 $-OR$ ,  $-O(CHR)_n CF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-O(CHR) (CHR)_n$ -O-fenilo, en don-  
 de el grupo fenilo opcionalmente puede estar substi-  
 10 tuido independientemente uno de otro por entre uno y  
 tres grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halóge-  
 no, nitro o ciano,  $-O(CHR) (CHR)_n$ -O-alquilo inferior,  $-$   
 $O(CHR)_n$ -piridino o  $-O(CHR) (CHR)_n$ -morfolino, y  
 R<sup>4</sup> significa hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior  
 15 o nitro, o  $-OR$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2-R$ ,  $-OCF_2$ -alqueno in-  
 ferior,  $-OCHRF$ ,  $-OCHF$ -alqueno inferior,  
 $-O(CHR)_n CF_3$ , o  $-(CHR)_n CHRF$ ,  $-(CHR)_n CF_2 R$ ,  $-(CHR)_n CF_3$ ,  $-(C_3-$   
 $C_6)$ cicloalquilo,  $-(CHR)_n (C_3-C_6)$ cicloalquilo,  $-(CHR)_n CN$ ,  
 $-(CHR)_n$ -fenilo, en donde el grupo fenilo opcionalmente  
 20 puede estar substituido independientemente uno de otro  
 por entre uno y tres grupos alquilo inferior, alcoxi  
 inferior, halógeno, nitro o ciano,  $-(CHR) (CHR)_n OR$ ,  
 $-(CHR)_n CHORCH_2OR$ ,  $-(CHR) (CHR)_n NR_2$ ,  $-(CHR)_n COOR$ ,  
 $-(CHR) (CHR)_n OS_1$ -alquilo inferior,  $-(CHR) (CHR)_n OS(O)_2$ -  
 25 alquilo inferior,  $-(CH_2)_n$ - $CH=CF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CF_2-R$ ,  $-CF_2$ -  
 alqueno inferior,  $-CHRF$ ,  $-CHF$ -alqueno inferior,  
 $-(CHR)_n$ -2,2-dimetil-[1,3]dioxolano,  $-(CH_2)_n$ -2-oxo-  
 azepan-1-il,  $-(CHR) (CHR)_n$ -morfolino,  $-(CHR)_n$ -piridino,

- (CHR) (CHR)<sub>n</sub>-imidazol, - (CHR) (CHR)<sub>n</sub>-triazol,  
 - (CHR) (CHR) n-pirrolidino, substituido opcionalmente  
 por - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, - (CHR) (CHR)<sub>n</sub>-3-hidroxi-pirrolidino o -  
 (CHR) (CHR)<sub>n</sub>-piperidino, o -NR<sub>2</sub>, -N(R) (CHR)<sub>n</sub>-piridino, -  
 5 N(R)C(O)O-alquilo inferior, -N(CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)C(O)O-alquilo in-  
 ferior, -N[C(O)O-alquilo inferior]<sub>2</sub>, -NR-NR-C(O)O-  
 alquilo inferior o -N(R) (CHR)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -NRCF<sub>3</sub>, -NRCF<sub>2</sub>-R, -  
 NRCF,-alquenilo inferior, -NRCHRF, -NRCHF-alquenilo  
 inferior,  
 10 o se encuentra ausente si X es -N= ó =N-,  
 o R<sup>4</sup> y R<sup>1</sup> o R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se encuentran unidos a los grupos  
 - (CH<sub>2</sub>)<sub>1,5</sub>-, - (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N=, -CH=N-N=, -CH=CH-N=, -NH-CH=CH-  
 o -NR-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y forman, conjuntamente con los átomos  
 de N y C a los cuales se encuentran unidos, un anillo  
 15 adicional,  
 R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> significa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi infe-  
 rior, amino, nitro, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> o halógeno, o  
 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se encuentran unidos al grupo -O-CH<sub>2</sub>-O- y forman,  
 conjuntamente con los átomos de C a los cuales se en-  
 20 cuentran unidos, un anillo de 5 miembros adicional,  
 R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> significan hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi infe-  
 rior, amino, nitro o halógeno,  
 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> significan hidrógeno o alquilo inferior,  
 R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> significan hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi,  
 25 alcoxi inferior, alcoxicarboniloxi inferior o alcanoi-  
 loxi inferior,  
 R<sup>13</sup> R<sup>14</sup> significan hidrógeno, tritio o alquilo inferior,  
 R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> significa hidrógeno, tritio, alquilo inferior, hi-

droxi, alcoxi inferior, alcoxicarboniloxi inferior o  
alcanoiloxi inferior o son conjuntamente un grupo oxo,  
o

X significa  $-N=$ ,  $=N-$ ,  $-N<$ ,  $>C=$  o  $=C<$ ,

5 Y significa  $-N=$ ,  $=N-$ ,  $-NH-$ ,  $-CH=$  o  $=CH-$ , y

la línea de puntos puede ser un enlace,

así como con sus sales farmacéuticamente aceptables en su  
forma racémica y ópticamente activa

Sorprendentemente se ha hallado que los compuestos de  
10 la fórmula general I actúan como antagonistas en los recep-  
tores metabotrópicos del glutamato

En el sistema nervioso central (SNC) la transmisión de  
los estímulos se realiza mediante la interacción de un neu-  
rotransmisor enviado por una neurona, con otro neurorecep-  
15 tor

El ácido L-glutámico, el neurotransmisor más frecuente  
del SNC, juega un papel crucial en un gran número de proce-  
sos fisiológicos. Los receptores mediados por estímulo de-  
pendiente de glutamato se dividen en dos grupos principa-  
20 les. El primer grupo principal forma canales iónicos con-  
trolados mediante ligando. Los receptores metabotrópicos  
del glutamato (mGluR) pertenecen al segundo grupo principal  
y, pertenecen a la familia de receptores acoplados a pro-  
teína G

25 Actualmente se conocen ocho miembros diferentes de es-  
tos mGluRs y algunos de éstos incluso tienen subtipos. En  
base a parámetros estructurales, las diferentes vías de  
señalización mediante mensajero secundario y su diferente

afinidad por compuestos químicos de bajo peso molecular, estos ocho receptores se pueden subdividir en tres subgrupos

mGluR1 y mGluR5 pertenecen al grupo I, mGluR2 y mGluR3  
5 pertenecen al grupo II y mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8 pertenecen al grupo III

Los ligandos de los receptores metabotrópicos del glutamato que pertenecen al primer grupo se pueden utilizar para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos  
10 agudos y/o crónicos tales como epilepsia, ataque de corazón, dolor agudo y crónico, psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y deficiencias de memoria

Otras indicaciones que se pueden tratar con respecto a  
15 esto están restringidas a la función cerebral causada por operaciones en bypass o trasplantes, insuficiente suministro de sangre al cerebro, lesiones en la médula espinal, lesiones en el corazón, hipoxia provocada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones que se  
20 pueden tratar son la corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinson idiopático o parkinson causado por medicamentos así como estados que conducen a funciones con deficiencia de glutamato, tales como por  
25 ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresión

Los objetos de la presente invención son compuestos de

la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables per se y como sustancias farmacéuticamente activas, su elaboración, medicamentos basados en un compuesto de acuerdo con la invención y su producción, así como el uso de los compuestos de acuerdo con la invención en el control o prevención de enfermedades de la clase anteriormente mencionada y, respectivamente, para la producción de los correspondientes medicamentos. Además, el uso de antagonistas con la fórmula I del receptor mGluR1 marcado radioactivamente en un ensayo de unión también es un objeto de la presente invención.

Los compuestos preferidos de la fórmula I en el ámbito de la presente invención son aquéllos, en los cuales

$R^1$  es =O ó hidroxil y  $R^2$  es  $NO_2$ ,

Los siguientes son ejemplos de tales compuestos

3-Etil-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona,

3-(2-fluoro-etil)-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona,

2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-3H-pirimidin-4-ona o

2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-ol

También se prefieren compuestos de la fórmula I, en los cuales  $R^1$  es =O y  $R^2$  es -CN

Los siguientes son ejemplos de tales compuestos

2-Amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,

- 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,
- 2-etilamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,
- 5 1,2-dimetil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,
- 1-etil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo,
- 2-amino-1-etil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo,
- 10 1-ciclopropilmetil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,
- 1-alil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo,
- 15 1-cianometil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo,
- 1-(2-dimetilamino-etil)-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,
- 1-isopropil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,
- 20 1-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,
- 2-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,
- 25 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etoksi)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,
- 2-metil-1-metilamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]

azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo ó  
 1-amino-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
 azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo

Los compuestos preferidos de la fórmula I en el ámbito  
 5 de la presente invención son aquéllos, en los cuales  
 $R^1$  es 2,2,2-trifluoroetoxi y  $R^2$  es -CN

Los siguientes son ejemplos de tales compuestos  
 2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
 [d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-  
 10 carbonitrilo,  
 2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
 [d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-  
 carbonitrilo,  
 2-(2-hidroxi-etilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
 15 azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-5-carboni-  
 trilo o  
 (3-imidazol-1-il-propilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
 [d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-  
 carbonitrilo

20 Los compuestos preferidos de la fórmula I en el ámbito  
 de la presente invención son aquéllos, en los cuales  
 $R^1$  es 3-[1,2,4] triazol-1-il-propoxi y  $R^2$  es -NO<sub>2</sub> o -CN

El siguiente ejemplo representa dicho compuesto  
 3-[2-Metil-5-nitro-6-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-piri-  
 25 midin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Los compuestos preferidos de la fórmula I en el ámbito  
 de la presente invención son aquéllos, en los cuales  $R^3$  y  $R^4$   
 se encuentran unidos al grupo  $-(CH_2)_5-$  y forman conjuntamen-

te con los átomos de N y C a los cuales se encuentran unidos, un anillo de 7 miembros adicional y  $R^2$  es  $-\text{NO}_2$  ó  $-\text{CN}$

El siguiente ejemplo representa dicho compuesto

4-Oxo-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-4,6,7,8,  
5 9,10-hexahidro-pirimido[1,2-a]azepin-3-carbonitrilo

El término "alquilo inferior" utilizado en la presente descripción denota una cadena lineal o ramificada de residuos de hidrocarburo saturado con 1-7 átomos de carbono, preferiblemente con 1-4 átomos de carbono, tales como meti-  
10 lo, etilo, n-propilo, i-propilo y similares

El término "alquileo inferior" utilizado en la presente descripción denota una cadena lineal o ramificada de residuos de hidrocarburo insaturado con 2-7 átomos de carbono, preferiblemente con 2-4 átomos de carbono

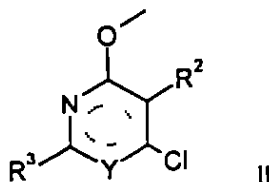
15 El término "alcoxi inferior" denota un residuo de alquilo inferior en el sentido de la anterior definición unido mediante un átomo de oxígeno

El término "halógeno" abarca flúor, cloro, bromo y yodo

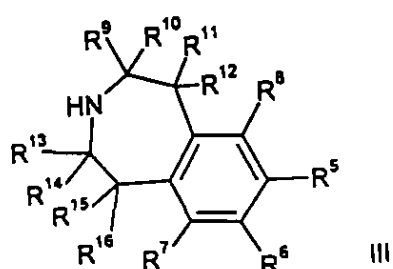
20 Los compuestos de la fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden elaborar mediante

a) la reacción de un compuesto de la fórmula

25

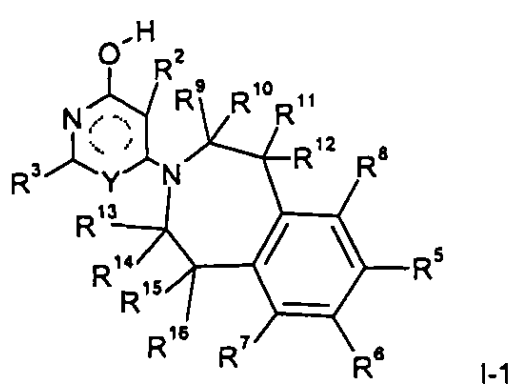


con un compuesto de la fórmula



5

para dar un compuesto de fórmula

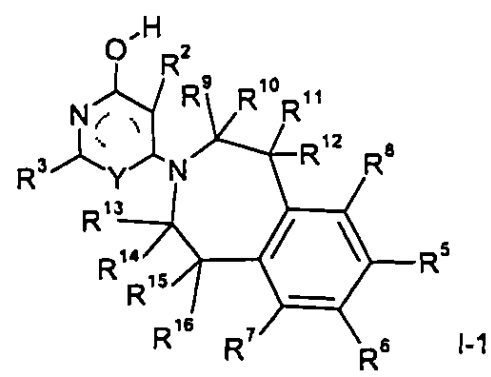


10

en donde los sustituyentes se han descrito anteriormente, o

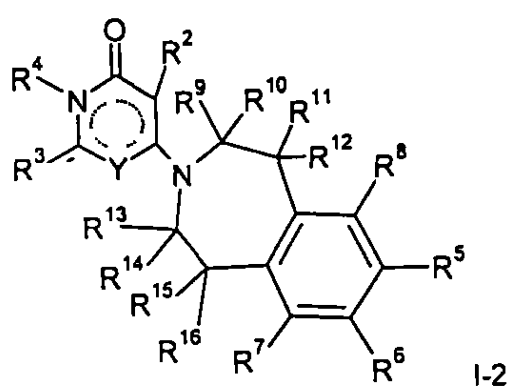
15

b) la reacción de un compuesto de la fórmula



20

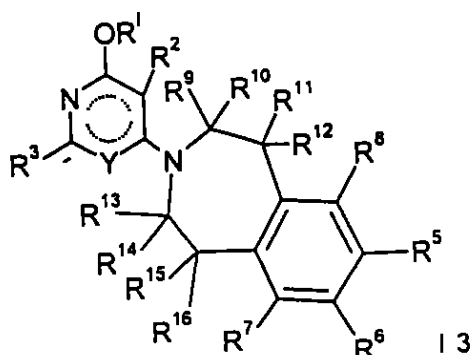
para dar un compuesto de fórmula



25

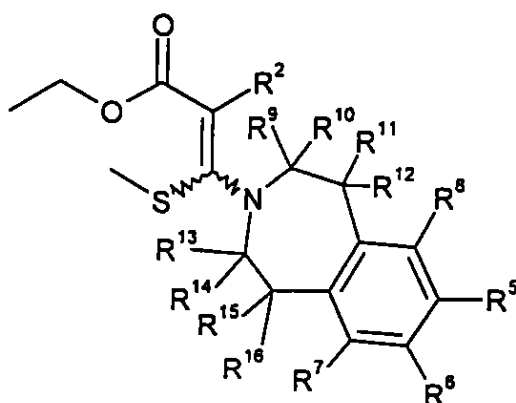
o para dar un compuesto de fórmula

5



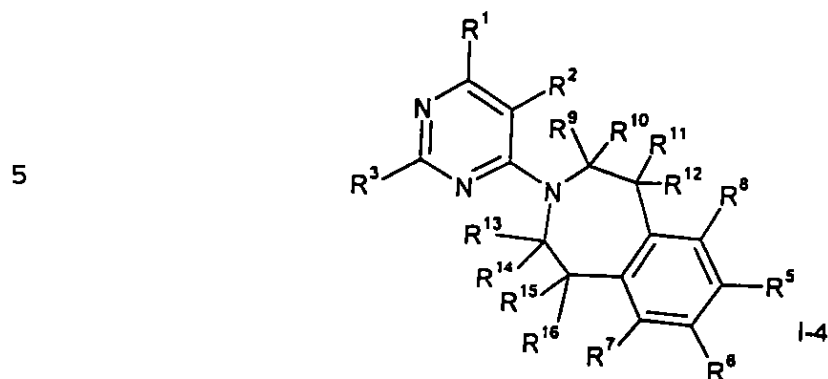
en donde  $R^1$  a  $R^{16}$  tienen los significados proporcionados anteriormente y  $R^1$  es alquilo inferior,  $-(C_3-C_6)$  cicloalquilo,  $-(CHR)_n-(C_3-C_6)$  cicloalquilo,  $-(CHR)_nCN$ ,  $-(CHR)_nCF_3$ ,  $-(CHR)(CHR)_nNR_2$ ,  $-(CHR)(CHR)_nOR$ ,  $-(CHR)_n$ -alqueno inferior,  $-CF_3$ ,  $-CF_2-R$ ,  $-CF_2$ -alqueno inferior,  $-CHRF$ ,  $-CHF$ -alqueno inferior,  $-CF_2CRF_2$ ,  $-CF_2Br$ ,  $-(CHR)_nCF_2Br$ ,  $-(CHR)_n$ -fenilo, en donde el grupo fenilo opcionalmente puede estar substituido independientemente uno de otro por entre uno y tres grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o ciano,  $-(CHR)(CHR)_n$ -morfolino,  $-(CHR)(CHR)_n$ -pirrolidino,  $-(CHR)(CHR)_n$ -piperidino,  $-(CHR)(CHR)_n$ -imidazol,  $-(CHR)(CHR)_n$ -triazol,  $-(CHR)_n$ -piridino,  $-(CHR)(CHR)_n$ -OSi-alquilo inferior,  $-(CHR)(CHR)_nOS(O)_2$ -alquilo inferior,  $-(CH_2)_nCH=CF_2$ ,  $-(CHR)_n$ -2,2-dimetil-[1,3] dioxolano,  $-(CHR)_n-CHOR-CH_2OR$  o  $-(CHR)_n-CHOR-(CHR)_n-CH_2OR$

25



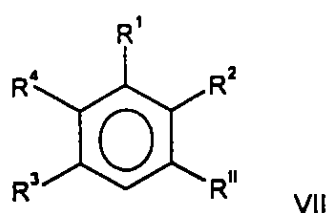
c) la reacción de un compuesto de la fórmula

con un alcohol, tiol, una amina primaria o secundaria para dar un compuesto de fórmula

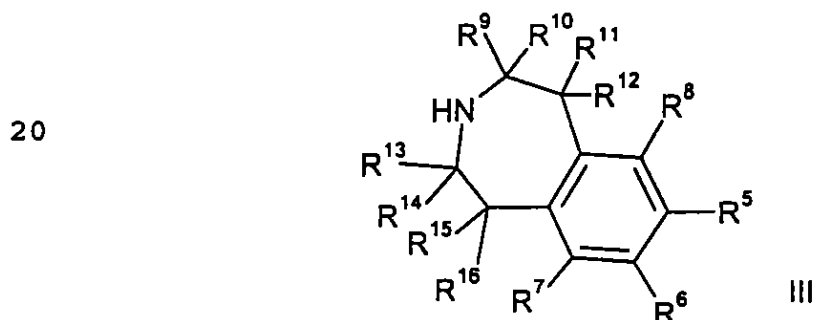


en donde los sustituyentes se han dado anteriormente, o

10 e) la reacción de un compuesto de la fórmula



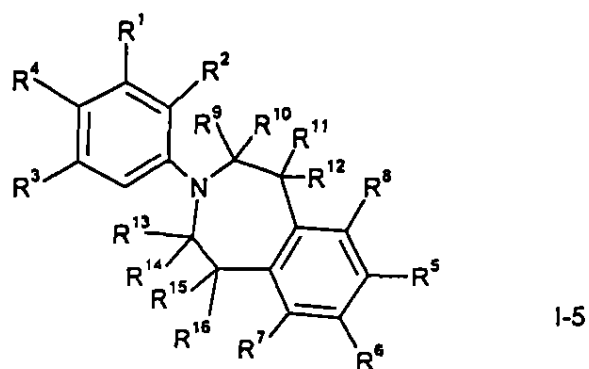
15 en donde R<sup>VI</sup> en la fórmula VII es flúor, cloro, bromo o un grupo trifluoro-metanosulfonilo, con un compuesto de la fórmula



25 para dar un compuesto de fórmula

-16-

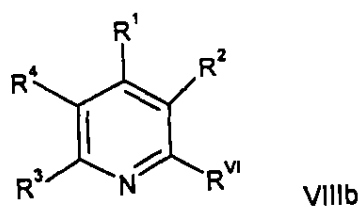
5



en donde los sustituyentes se han descrito anteriormente,

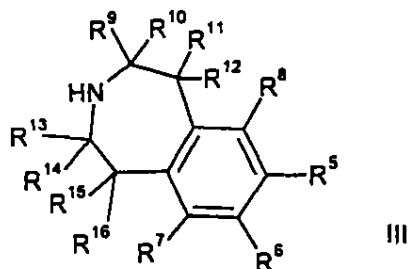
f) la reacción de un compuesto de la fórmula

10



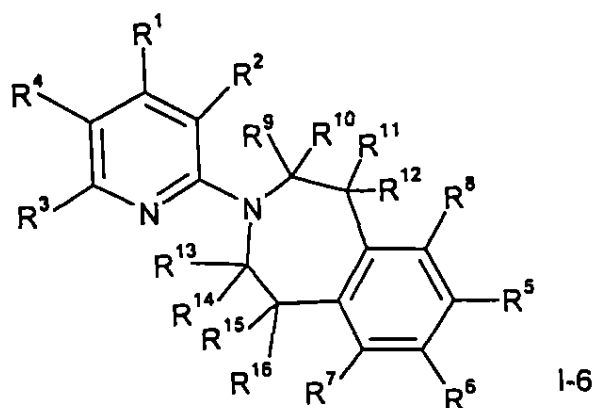
en donde R<sup>VI</sup> es flúor, cloro, bromo o un grupo trifluoro-  
15 metanosulfoniloxy, con un compuesto de la fórmula

20



para dar un compuesto de la fórmula I-5,

25



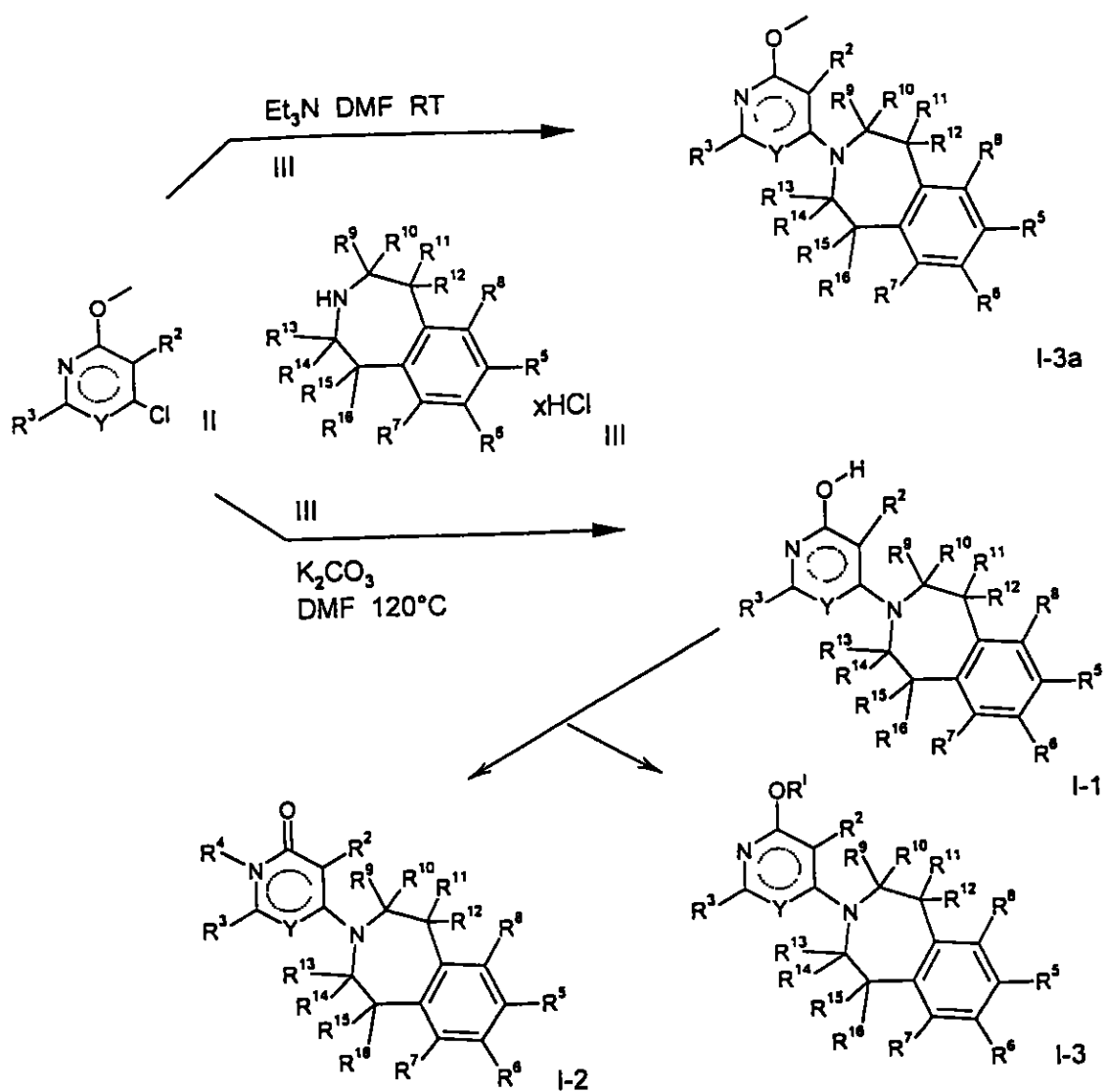
en donde los sustituyentes se han descrito anteriormente,  
y, si se desea,

la introducción y eliminación de grupos protectores en  
compuestos de la fórmula I, alquilación de funciones OH o  
5 NH en compuestos de la fórmula I, escisión de funciones  
éter, conversión de un grupo funcional en un compuesto de  
la fórmula I en otro grupo funcional directamente o median-  
te un grupo activador adecuado y, si se desea,

la conversión de un compuesto de la fórmula I en una  
10 sal farmacéuticamente aceptable o en su forma ópticamente  
activa

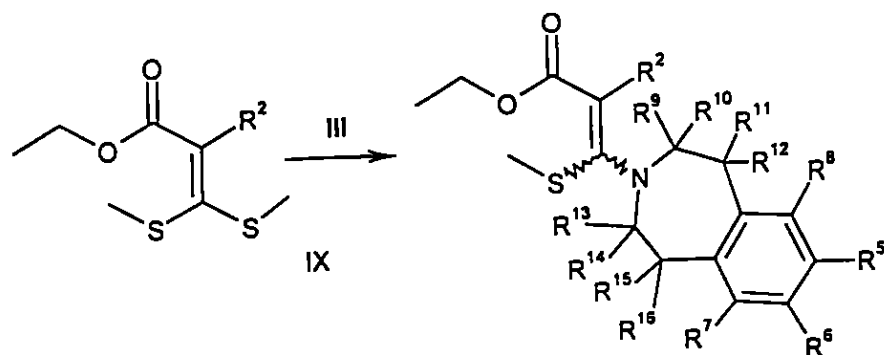
En los siguientes esquemas I-VIII y en los Ejemplos 1-  
273, los pasos de reacción y las variantes de reacción a)-  
f) se describen con más detalle

Esquema I



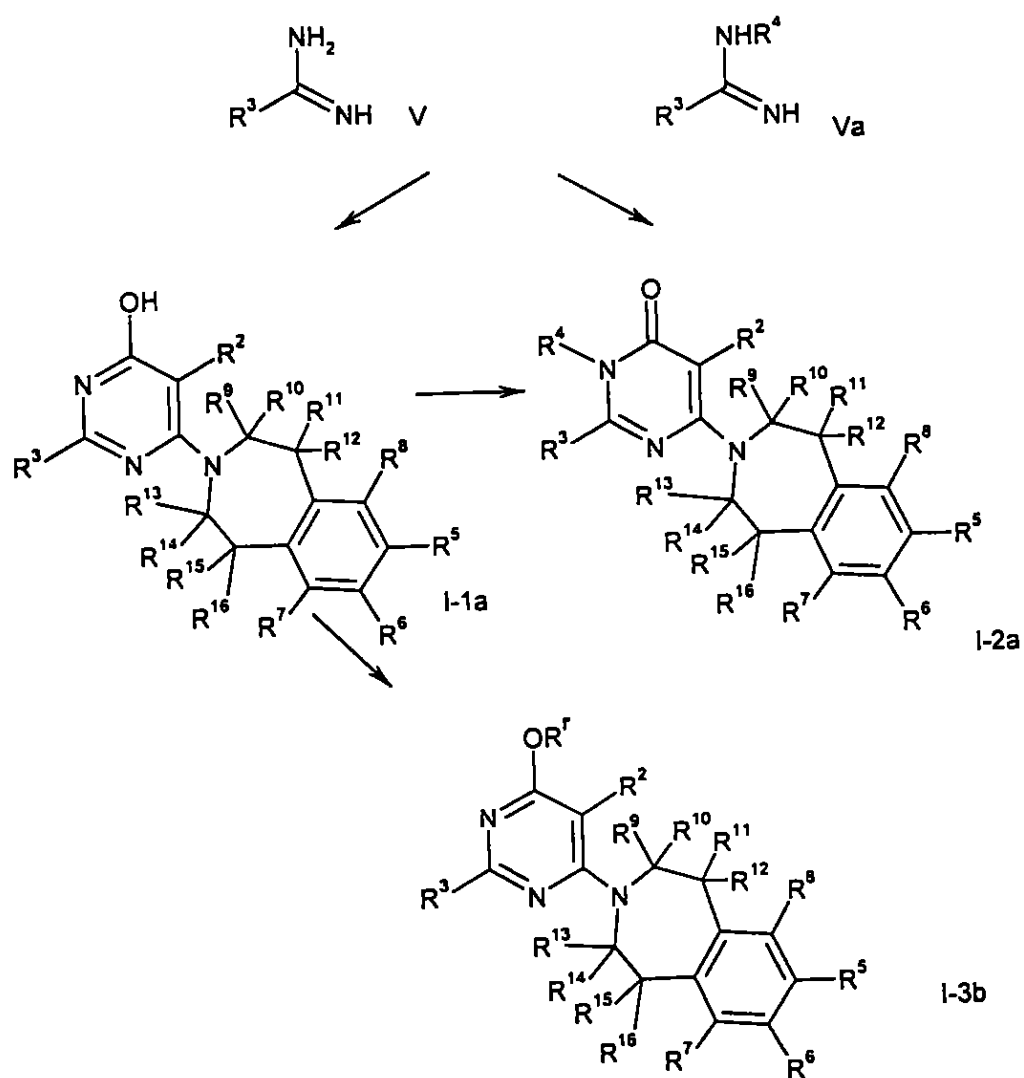
Esquema II

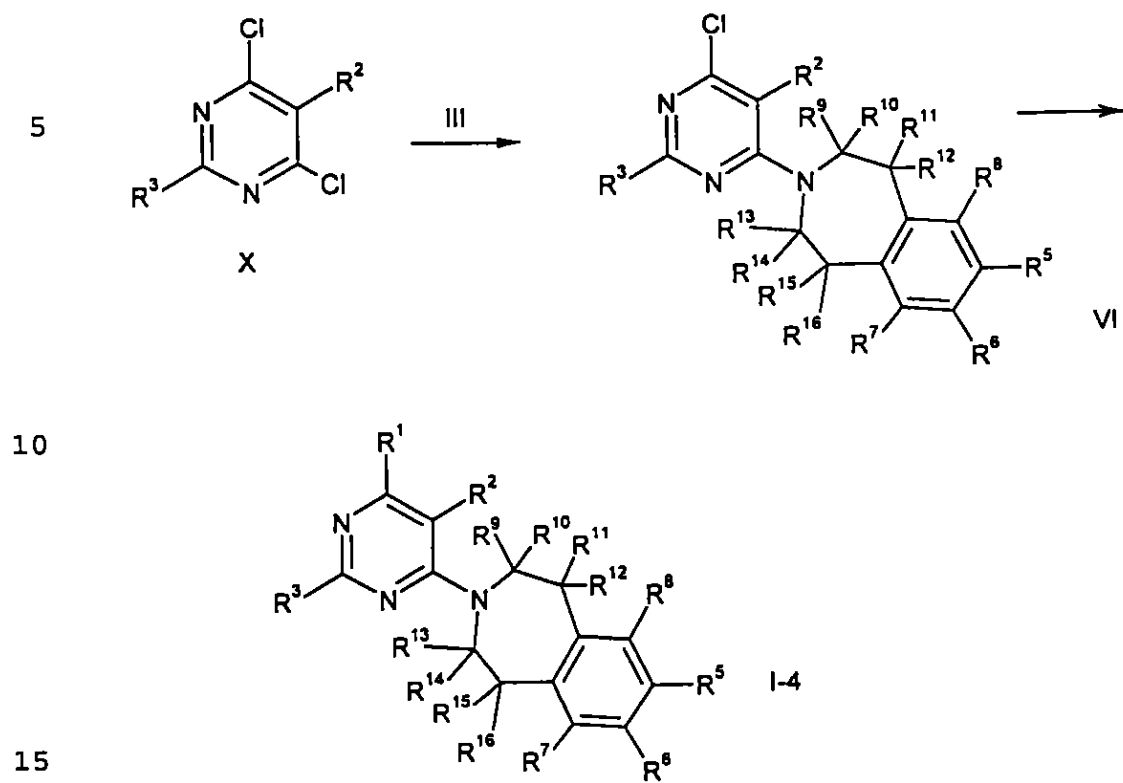
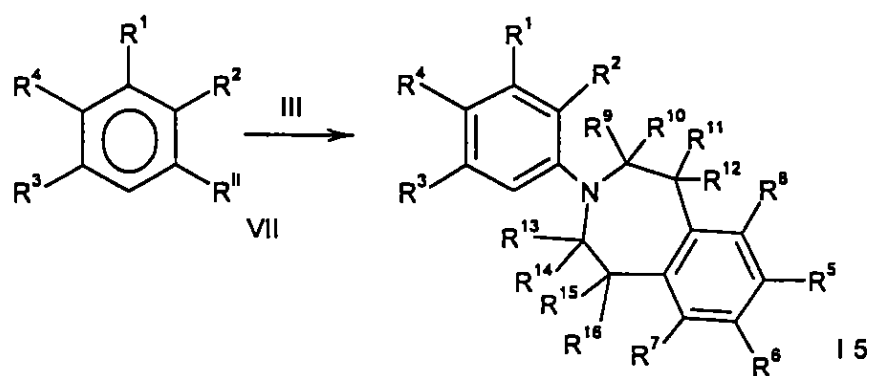
5



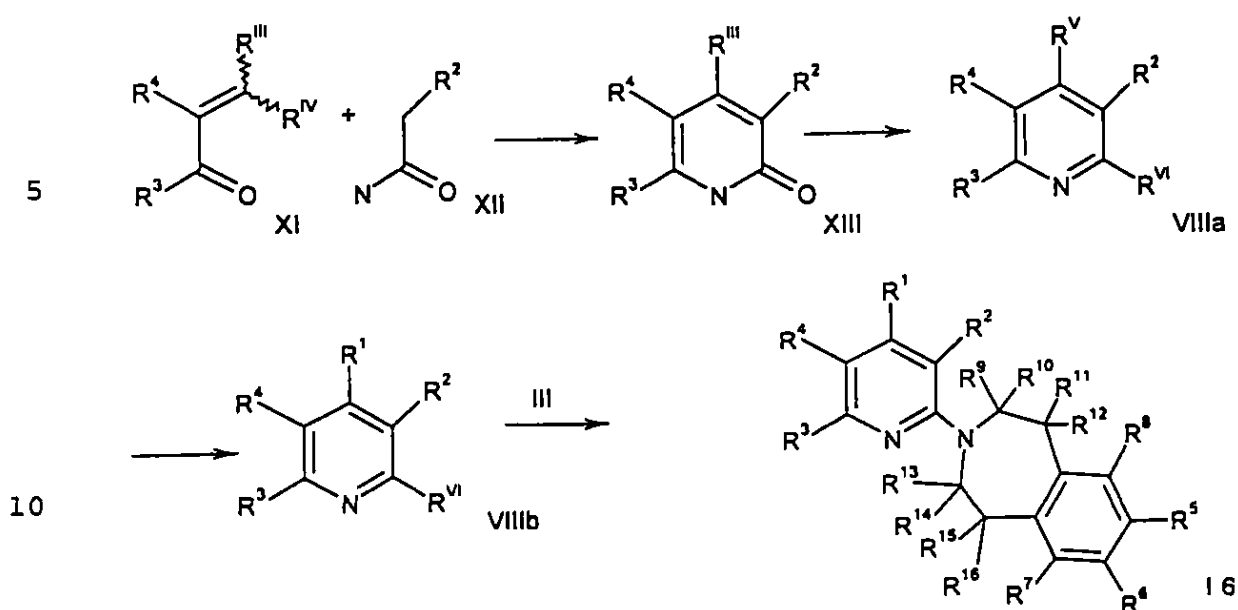
10

1) IV, Z y/o E



Esquema IIIEsquema IV

Esquema V



Las cloro-metoxi-nitro o ciano pirimidinas II (Esquema I) son conocidas [por ejemplo 6-cloro4-metoxi-2-metil-5-nitro-pirimidina Helv (1958), 41, 1806] o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos descritos para compuestos conocidos, por ejemplo a partir de 4,6-dicloro-5-ciano-pirimidina [Monatshefte Chemie (1965), 96, 1573-1578] y metóxido sódico en metanol a baja temperatura, preferiblemente entre -20 °C y + 20 °C. Estas reaccionan con aminas secundarias III opcionalmente sustituidas en presencia de una base tal como trietilamina en solventes como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, metil-etilcetona o tetrahidrofurano a temperaturas entre 0 °C y 100 °C para dar las aminas terciarias I-3a, sin embargo a elevadas temperaturas, preferentemente entre 100°C y 150°C en presencia de carbonato potásico en solventes como N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidona, se forman las aminas

terciarias I-1, en las que el grupo metoxi se transforma en un grupo hidroxilo. Los análogos conocidos de II presentan una función carbonilo en lugar de la porción metoxi, por ejemplo 2-amino-6-cloro-5-nitro-4(2H)-pirimidinona [J  
5 Chem Soc 1964, 4769-4774] reacciona con aminas secundarias III opcionalmente sustituidas preferentemente a temperaturas elevadas, preferentemente entre 100°C y 150°C en presencia de carbonato potásico, trietilamina o etil-diisopropilamina en solventes como N,N-dimetilformamida o  
10 N-metilpirrolidona para dar los aductos I-1. La alquilación de los aductos I-1 mediante haluros de alquilo, tosilatos, mesilatos o trifluoro-metanosulfonatos opcionalmente sustituidos en solventes como etanol, metanol, diclorometano, cloroformo, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona,  
15 na, metil-etilcetona o tetrahidrofurano en presencia de base como álcali carbonatos, por ejemplo carbonato de sodio, de potasio o de cesio, aminas terciarias como trietilamina o etil-diisopropilamina, álcali metil hidruros, como hidruro de sodio o de potasio, o catalizadores de transferencia de fase como cloruro de bencil-trimetilamonio en  
20 presencia de hidróxido sódico sólido o acuoso concentrado da mezclas variables de productos N- y/u O-alkilados I-2 e I-3. Los productos I-2 e I-3 pueden contener en la función N- u O-alkilo grupos funcionales de forma protegida, que  
25 permiten realizar más modificaciones estructurales tras la separación de las funciones protectoras.

La introducción de un sustituyente R' igual a OH o NH<sub>2</sub> en pirimidinolas I-1 (Esquema I) se puede conseguir utili-

zando reactivos de transferencia de oxígeno o nitrógeno adecuados. La cloramina o preferentemente la más estable mesitilensulfonilhidroxilamina [Synthesis 1972, 140] son agentes adecuados para la introducción de un grupo NH. Ambos son utilizados en solventes como éteres del tipo tetra-  
5 hidrofurano o dimetoxietano o en N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido en presencia de una base como hidruro sódico o carbonato potásico a temperaturas entre temperatura ambiente y 60°C. La conversión de pirimidinolas I-1 en  
10 sus análogos O-sililados mediante tratamiento con agentes de sililación adecuados como hexametildisilazano y trimetilclorosilano seguido por tratamiento con el complejo de oxodiperoximolibdeno (piridina) (HMPA) [J Org Chem 43 (1978), 188-196] en solventes como diclorometano o cloro-  
15 formo a temperaturas entre temperatura ambiente y 60 °C da pirimidinones I-2 con R' igual a OH. Los compuestos I-2 con R' igual a OH también se pueden obtener por métodos conocidos como alquilación con un haluro de alquilo, tosilato o triflato en presencia de una base como carbonato potásico o  
20 hidruro sódico en solventes como tetrahidrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida a temperaturas entre temperatura ambiente y 100 °C. Los compuestos I-2 con R' igual a NH<sub>2</sub> son preferentemente convertidos en un derivado mono Boc (preparación del derivado di-Boc con di-terc butil dicarbonato, 4-dimetilamino piridina en diclorometano a temperatura ambiente seguido por la remoción de un grupo Boc median-  
25 te agitación en diclorometano en presencia de gel de sílice) y entonces alquilado bajo condiciones similares como

las descritas para los compuestos I-2 con R' igual a OH. El grupo Boc puede entonces ser separado fácilmente por métodos conocidos.

Bis(metiltio)-acrilatos IX reaccionan con aminas secundarias III opcionalmente sustituidas en presencia de bases como carbonato potásico y/o trietilamina en solventes como etanol, metanol, acetona o metil-etilcetona a temperaturas entre temperatura ambiente y 100 °C para dar aductos IV, los cuales se pueden formar como isómero-Z, como mezcla de isómeros E y Z o como isómero E (Esquema II). Los aductos IV pueden reaccionar con derivados V de amidinas, urea o tiourea, bien en presencia de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas entre 70 °C y 140 °C o en presencia de etilato sódico en etanol preferentemente sometido a reflujo, dando así pirimidinolas I-1a o pirimidinonas I-2a. Las pirimidinolas I-1a se pueden alquilar como se describe para la secuencia I-1-->I-2 y I-3 en el Esquema I. Si se introduce una porción de alilo como R', entonces puede actuar como función protectora. Así, permite realizar modificaciones en otras partes de las moléculas, por ejemplo en R' y una última separación de la función N-alilo por borohidruro de litio en presencia de acetato de paladio (II) y trifenilfosfina en un solvente inerte como tetrahidrofurano o 1,2-dimetoxietano a temperaturas entre temperatura ambiente y 60 °C. Por otro lado, los aductos IV pueden reaccionar con derivados Va de amidinas sustituidas en las cuales R' y R' se encuentran unidos de forma opcional para

formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros bien en presencia de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas entre 70 °C y 140 °C o en presencia de etilato sódico en etanol preferentemente sometido a reflujo dando pirimidinonas I2a

La monosustitución selectiva de di-cloro pirimidinas X (Esquema III) con aminas secundarias III opcionalmente sustituidas se puede llevar a cabo en solventes como N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido en presencia de una base como trietilamina a temperaturas entre -10 °C y temperatura ambiente produciendo mono-cloro pirimidinas VI El átomo de cloro que queda en los compuestos VI se puede sustituir entonces por i) funciones alcoxi mediante tratamiento con un alcoholato en el correspondiente alcohol como solvente o en un solvente inerte como tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas entre temperatura ambiente y 100 °C, por ii) funciones amino mediante tratamiento con una amina en un solvente inerte como tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas entre temperatura ambiente y 100 °C, por iii) funciones tio mediante tratamiento con un tiol en presencia de una base como trietilamina o hidruro sódico en un alcohol, N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas entre temperatura ambiente y 100 °C La sustitución de un grupo cloro por una función hidroxí se realiza preferentemente por un procedimiento de dos pasos una función 4-metoxi-benciloxi se introduce primero por la reacción de VI con el correspondiente alcoholato como se ha

descrito anteriormente mediante tratamiento con cloruro de hidrógeno metanólico a temperaturas entre 0 °C y 50 °C

Los compuestos de la fórmula general X (Esquema III) en donde R<sup>1</sup> es metiltio y R<sup>2</sup> es ciano [J Heterocycl Chem (1971), 8(3), 445] o R<sup>2</sup> es nitro [Aust J Chem (1990), 43(1), 55] son conocidos. La monosustitución selectiva con aminas secundarias opcionalmente sustituidas de la fórmula general III dando compuestos VI y, por lo tanto, la sustitución del átomo de cloro remanente se puede llevar a cabo como se ha descrito anteriormente para dar compuestos de la fórmula general I-4. Tras la conversión de los derivados de 2-metiltio, sustituidos apropiadamente en la posición 6 de las pirimidinas, en los derivados de 2-metilsulfonilo según métodos oxidativos conocidos, se pueden obtener los derivados de pirimidina O-, N- o S-sustituida mediante tratamiento con alcoholatos, aminas y tiolatos en tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dimetilformamida o dimetil sulfóxido a temperaturas entre temperatura ambiente y alrededor de 150 °C

Los compuestos de la fórmula general I-4, en donde R<sup>2</sup> es ciano, R<sup>1</sup> es metiltio y R<sup>3</sup> es amino, también se pueden sintetizar por la reacción de 2-amino-4-bromo-6-metilsulfanilpirimidin-5-carbonitrilo, preparado de manera análoga a la del derivado de 4-cloro descrita en J Chem Soc Chem Commun 1974, 9, 350, con aminas secundarias opcionalmente sustituidas de la fórmula general III. Además, compuestos de la fórmula general I-4, en donde R<sup>2</sup> es ciano, R<sup>1</sup> es alquiltio se pueden sintetizar a partir de

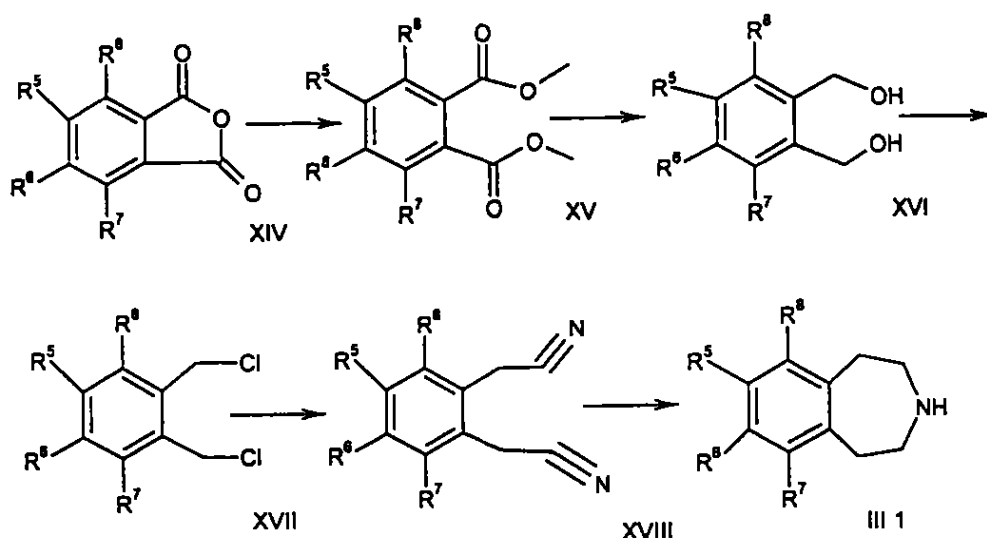
compuestos de la fórmula general VI, en donde R<sup>1</sup> es metiltio, por su transformación en derivados de 2-metilsulfonilo según métodos oxidativos conocidos, seguido por el tratamiento con alcoholatos, aminas y tiolatos en tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas entre temperatura ambiente y alrededor de 150 °C. Por último, la sustitución del átomo de cloro remanente mediante alquiltiolatos en tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas entre temperatura ambiente y alrededor de 150 °C da lugar a derivados de 6-alquiltio pirimidina O-, N- o S-sustituída.

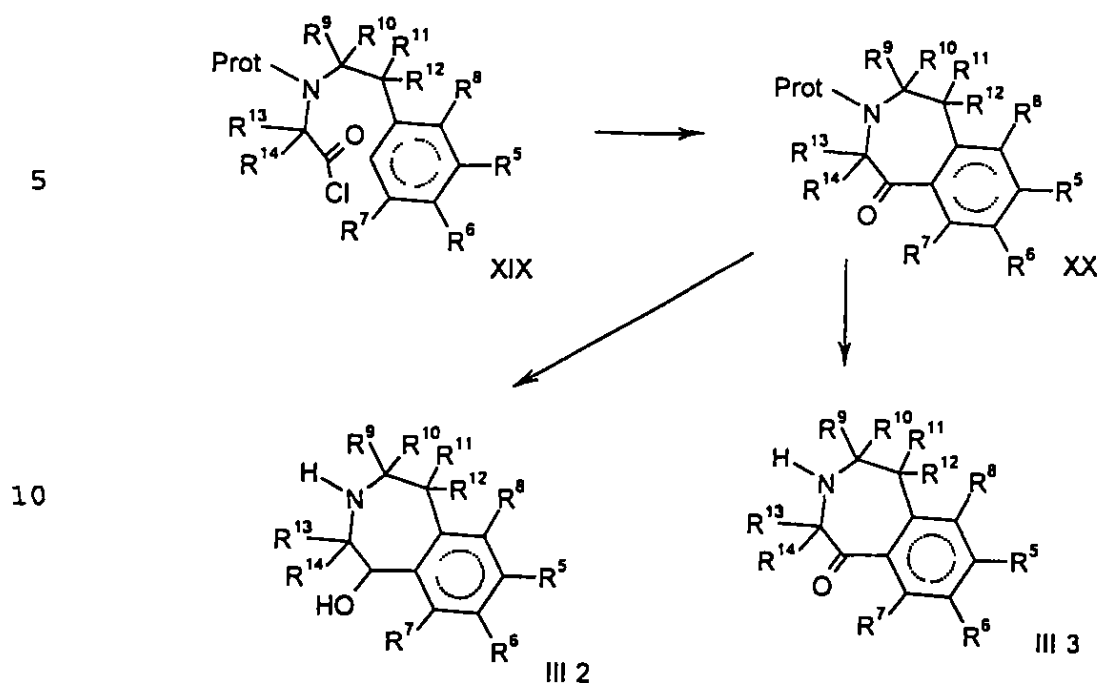
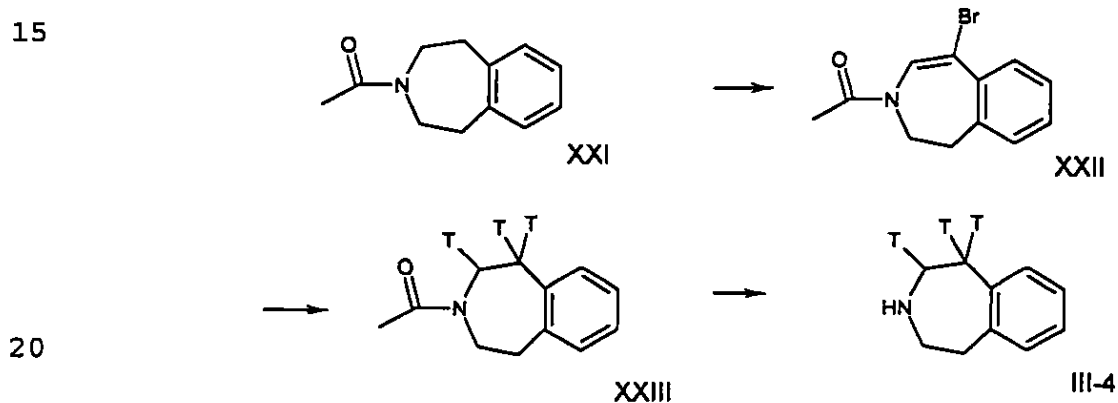
Los compuestos I-5 de nitro o ciano benceno sustituidos con amino alfa (Esquema IV) se preparan a partir de los correspondientes derivados de benceno VII conocidos con R<sup>II</sup> siendo flúor, cloro, bromo o una función de trifluorometanosulfonilo mediante tratamiento con aminas secundarias III a temperaturas preferentemente entre temperatura ambiente y 100 °C en presencia de una base como carbonato potásico o trietilamina en solventes como metanol, etanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetona, metil-etilcetona, N,Ndimetilformamida o dimetilsulfóxido. Ciano o nitro piridonas XIII son conocidas o se pueden preparar a partir de cetonas insaturadas XI (Esquema V) presentando un grupo saliente R<sup>III</sup> o R<sup>IV</sup> siendo ONa o una función S-alquilo junto con una segunda funcionalidad R<sup>III</sup> o R<sup>IV</sup> siendo hidrógeno o una función alcoxi. Dichas cetonas insaturadas XI se pueden condensar con ciano o nitro acetamida bien con catálisis

ácido base mezclada utilizando una mezcla de una base como piperidina o pirrolidina con ácido acético o fórmico en solventes como agua, etanol y tetrahidrofurano o en presencia de una base como hidruro sódico o un alcoholato sódico o potásico en solventes como etanol, metanol, terc-butanol N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas entre temperatura ambiente y 120 °C, dando lugar a piridonas XIII con R<sup>III</sup> siendo hidrógeno o una función alcoxi. Que R<sup>III</sup> sea alcoxi en los compuestos XIII, opcionalmente se puede convertir en que R<sup>III</sup> sea OH por métodos conocidos como tribromuro bórico en diclorometano. La transformación de piridonas XIII en piridinas VIIIA llevando un cloro como grupo R<sup>VI</sup> y opcionalmente un segundo cloro como grupo R<sup>V</sup>, se puede realizar por métodos conocidos como por pentacloruro de fósforo, por mezclas de pentacloruro de fósforo y oxícloruro de fósforo con y sin bases adicionales y solventes como etil-diisopropil amina y acetonitrilo a temperaturas entre 80 °C y 140 °C. Por otro lado, las piridinas VIIIA que llevan dos grupos trifluoro-metanosulfoniloxi como R<sup>V</sup> y R<sup>VI</sup> [conocido para R<sup>2</sup> = NO<sub>2</sub>, US 5352784 A (1994)], se pueden preparar formando piridonas XIII (R<sup>III</sup> igual a OH) y ácido trifluoro-metanosulfónico anhidro y una base como trietilamina en un solvente inerte como diclorometano a temperaturas entre -40 °C y 60 °C. Los compuestos VIIIA con dos grupos salientes idénticos como R<sup>V</sup> y R<sup>VI</sup> igual a cloro o grupos trifluoro-metanosulfoniloxi reaccionan con nucleófilos tales como alcoholatos primarios o secundarios en solventes como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, agua (pH= 8 a

14) en presencia de un solvente miscible en agua como tetrahidrofurano o con aminas primarias o secundarias en solventes como diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, preferentemente a temperatura ambiente, sustituyendo primero  $R^v$  por un alcoxi, hidroxi o un sustituyente  $R^I$  amino, produciendo así los compuestos VIIb. Los compuestos VIIb con sólo el grupo saliente  $R^{VI}$ , pueden reaccionar entonces con aminas III secundarias a temperaturas preferentemente entre temperatura ambiente y 100 °C en presencia de una base como carbonato potásico o trietilamina en solventes como metanol, etanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, acetona, metil-etilcetona, N,Ndimetilformamida o dimetilsulfóxido, dando lugar a derivados I-6

Esquema VI



Esquema VIIEsquema VIII

Se conocen benzazepinas III-1 con varios patrones de sustitución en la parte del benceno, opcionalmente presentando sustituyentes alquilo adicionales en el anillo de azepina (por ejemplo se conocen 1,1,5,5-tetrametil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina [Ger Offen DE 1921861 691120, CAS 72 31646]) [ver p e J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] Por otro lado, también se pueden

preparar como se describe en el Esquema VI [compara J Med Chem (1984) 27, 918-921 describiendo una secuencia de reacción similar] Transformación de anhídridos ftálicos o cionalmente sustituidos XIV en los correspondientes dimetilésteres utilizando ácido sulfúrico en metanol sometido a reflujo, seguido por la reducción del diéster con hidruro de litio-aluminio en éter o tetrahidrofurano entre temperatura ambiente y 60 °C y la transformación de los dioles así formados XVI utilizando cloruro de tionilo en un solvente como tolueno o diclorometano en presencia de una base como piridina entre temperatura ambiente y 60 °C, produciendo así dicloruros XVII La posterior transformación de los dicloruros XVII en dinitrilos XVIII se puede llevar a cabo utilizando cianuro de sodio o de potasio en solventes como dimetilsulfóxido o N,N-dimetilformamida entre temperatura ambiente y 80 °C La ciclización reductora de los dinitrilos XVIII en benzazepinas III-1 se puede realizar entonces con níquel Raney en una mezcla de amoníaco acuoso concentrado y etanol a temperaturas alrededor de 100°C como está descrito en J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83

Las benzazepinas III-2 y III-3 que llevan una función hidroxil o ceto respectivamente en la posición bencílica del anillo de azepina se pueden preparar de forma análoga al procedimiento descrito para tieno[2,3-d]azepinas [J Heterocyclic Chemistry 22, 1011 (1985)] (Esquema VII) los precursores de cloruros ácidos XIX que preferentemente presentan una función protectora tosilo en la función nitrógeno secundario son ciclados en un solvente inerte como 1,2-

dicloroetano, diclorometano o nitrobenzeno en presencia de un catalizador ácido de Lewis como tricloruro de aluminio, tetracloruro de tin o pentacloruro de fósforo a temperaturas entre -40 °C y 80 °C para producir las cetonas XX protegidas. Las ceto benzazepinas III-3 son entonces preparadas mediante la escisión de la función N-tosilo con ácido bromhídrico en presencia de un reactivo como fenol en un solvente como acetato de etilo a temperatura ambiente, mientras que las benzazepinas III-2 se pueden obtener por reducción simultánea de la función cetona y la remoción de la función protectora N-tosilo por tratamiento con hidruro de sodio bis(metoxietoxi)aluminio en tolueno sometido a reflujo.

Una amina marcada como la 1,1,2-tritritio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina III-4, útil como precursor para la preparación de un compuesto I marcado según los esquemas de síntesis I-V, se puede preparar como se describe en el Esquema VIII. La 1-(5-bromo-1,2-dihidrobenzo[d]azepin-3-il)-etanona XXII se puede preparar por la reacción de la 1-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona XXI [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 77983] con N-bromosuccinimida en tetracloruro de carbono en presencia de un iniciador radical como peróxido de dibenzofilo o 1,1'-azobis-(ciclohexanocarbonitrilo) preferentemente sometido a reflujo. La hidrogenación de la 1-(5-bromo-1,2-dihidrobenzo[d]azepin-3-il)-etanona XXII con gas de tritio utilizando un catalizador de paladio o platino en solventes como metanol, etanol o un éter como tetrahidrofurano preferente-

mente en presencia de una base como trietilamina da la 1-(1,1,2-tritritio-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona XXIII la cual se puede convertir en la 1-(1,1,2-tritritio-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona

5 III-4 con ácido clorhídrico acuoso concentrado en metanol

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden elaborar por métodos conocidos per se y teniendo en consideración la naturaleza del compuesto que se va a convertir en una sal. Los ácidos inorgánicos u orgánicos tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y similares son adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos básicos de la fórmula I. Los compuestos que contienen metales alcalinos o metales alcalinotérreos, por ejemplo sodio, potasio, calcio, magnesio o similares, aminas básicas o aminoácidos básicos son adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos acídicos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables son, como se ha mencionado anteriormente, antagonistas del receptor metabotrópico del glutamato y se pueden utilizar para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos tales como epilepsia, ataque de corazón, dolor agudo y crónico, psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cogniti-

vos y deficiencias de memoria Otras indicaciones que se pueden tratar con respecto a esto están restringidas a la función cerebral causada por operaciones en bypass o transplantes, insuficiente suministro de sangre al cerebro, lesiones en la médula espinal, lesiones en el corazón, hipoxia provocada por el embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia Otras indicaciones que se pueden tratar son la corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinson idiopático o parkinson causado por medicamentos así como estados que conducen a funciones con deficiencia de glutamato, tales como por ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresión

Los compuestos de la presente invención son antagonistas de mGluR del grupo 1

a) ensayo funcional para la caracterización de las propiedades antagonísticas de mGluR 1

El cDNA que codifica el receptor mGluR1 de rata obtenido de Prof S Nakanishi (Kyoto, Japan) fue transfectado en células HEK-EBNA siguiendo un procedimiento descrito por Schlaeger et al , New Dev New Appl Anim Cell Techn , Proc ESACT Meet , 15<sup>th</sup> (1998), 105-112 y 117-120 Se realizaron medidas de  $[Ca^{2+}]_i$  en células HEK-EBNA transfectadas con mGluR1a tras la incubación de las células con Fluo-3 AM (cocentración final 0,5  $\mu M$ ) durante 1 hora a 37 °C seguido por 4 lavados con tampón de ensayo (DMEM suplementado con

sal de Hank y HEPES 20 mM Las medidas de  $[Ca^{2+}]_i$  se realizaron mediante un lector de placas fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA) Se usó glutamato 10  $\mu$ M como agonista para evaluar la potencia de los antagonistas

Se aplicaron concentraciones crecientes de antagonistas a las células 5 minutos antes de la aplicación del agonista Las curvas de inhibición (antagonistas) se ajustaron con una ecuación logística de cuatro parámetros que daba la  $IC_{50}$  y el coeficiente de Hill utilizando el software Origin de ajuste de curva no lineal con interacción (Microcal Software Inc , Northampton, MA, USA)

Los compuestos preferidos tienen un rango de  $IC_{50}$  de entre 0,001-1,00  $\mu$ M (F- $IC_{50}$ )

b) ensayo de unión para la caracterización de las propiedades antagonísticas de mGluR 1

Ensayo de unión con 1-etil-2-metil-6-oxo-4-(1,1,2-tritritio-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo tritiado las células HEK 293 fueron transfectadas con el receptor mGluR1a de rata Las células fueron recogidas y lavadas 3 veces con PBS Los sedimentos celulares fueron congelados a -80 °C Las membranas se prepararon a partir de las células HEK 293 transfectadas con el receptor mGluR1a de rata y se utilizaron en los experimentos de unión a 10  $\mu$ g de proteínas por ensayo tras la resuspensión en un tampón de unión HEPES NaOH 20mM, pH=7,4 Se usó 1-etil-2-metil-6-oxo-4-(1,1,2-tritritio-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbo-

nitrilo (S A 33,4 Ci/mmol) a una concentración final de 3 nM. La incubación con concentraciones variables de inhibidores potenciales se llevó a cabo durante 1 hora a temperatura ambiente, entonces el incubado se filtró en un filtro de fibra de vidrio GF/B preincubado durante 1 hora en PEI 0,1% y se lavó 3 veces con 1 ml de tampón de unión frío. La radioactividad retenida en el filtro 96 se cuantificó mediante un contador Topcount  $\beta$ . Tras la corrección de la unión no específica, los datos se normalizaron y se calcularon los valores de  $IC_{50}$ , calculados usando una ecuación logística de 4 parámetros, la cual se ajustó a la curva de inhibición.

Los compuestos preferidos tienen un rango de  $IC_{50}$  de 0,001-1,00 mM (B  $IC_{50}$ ).

En la tabla siguiente se muestran algunos datos de actividad específica de los compuestos preferidos.

| Ejemplo | F- $IC_{50}$ ( $\mu$ M) | B- $IC_{50}$ ( $\mu$ M) |
|---------|-------------------------|-------------------------|
| 220     | 0 038                   | 0 002                   |
| 30      | 0 009                   | 0 003                   |
| 190     | 0 20                    | 0 007                   |
| 154     | 0 21                    | 0 01                    |
| 78      | 0 026                   | 0 011                   |

5

10

|     |       |       |
|-----|-------|-------|
| 249 | 0 023 | 0 011 |
| 25  | 0 005 | 0 015 |
| 11  | 0 008 | 0 018 |
| 214 | 0 12  | 0 020 |
| 132 | 0 014 | 0 080 |
| 174 | 0 97  | 0 088 |
| 17  | 0 088 | 0 33  |
| 126 | 0 10  | 0 72  |

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéutica-  
mente aceptables derivadas de los mismos se pueden utilizar  
15 como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones  
farmacéuticas Las preparaciones farmacéuticas se pueden  
administrar de forma oral, por ejemplo en forma de compri-  
midos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gela-  
tina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones  
20 Sin embargo, la administración también se puede llevar a  
cabo de forma rectal, por ejemplo en forma de supositorios,  
o de forma parenteral, por ejemplo en forma de soluciones  
inyectables

Los compuestos de fórmula I y las sales farmacéutica-  
25 mente aceptables de los mismos se pueden procesar con vehí-  
culos orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente inertes,  
para la producción de preparaciones farmacéuticas Lactosa,  
almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteá-

rico o sus sales y similares se pueden utilizar, por ejemplo, como dichos vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semi-sólidos y líquidos y similares, sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, pueden no ser necesarios en el caso de cápsulas de gelatina blanda. Vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Se pueden usar adyuvantes, tales como alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares, para la inyección acuosa de soluciones de sales solubles en agua de compuestos de la fórmula I, pero como norma no son necesarios. Vehículos adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para la variación de la presión osmótica, tampونات, agentes recubriente o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Como se ha mencionado anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable derivada del mismo y un excipiente terapéuticamente inerte son también un objeto de la presente invención, como también lo es un proceso para la produc-

ción de dichos medicamentos, que comprende poner uno o más compuestos de fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de dosificación galénica junto con uno o más vehículos terapéuticamente inertes

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y podría, por supuesto, ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, la dosis efectiva para la administración oral o parenteral se encuentra entre 0,01-20 mg/kg/día, prefiriéndose una dosis de entre 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un humano adulto con un peso de 70 kg oscila entre 0,7-1400 mg por día, preferiblemente entre 7 y 700 mg por día

Finalmente, como se ha mencionado anteriormente, el uso de compuestos de fórmula I y de las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de los mismos para la producción de medicamentos, especialmente para el control o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos de la clase anteriormente mencionada, también es un objeto de la invención

#### Ejemplo 1

2-Metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[diazepin-3-il])-  
pirimidin-4-ol

Una suspensión de 2,0 g (9,8 mmol) de 2-metil-4-metoxi-5-nitro-6-cloro-pirimidina [Helv (1958), 41, 1806], 1,98 g (10,8 mmol) de hidrocloreuro de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-

benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83]  
 y 4,08 g (29,5 mmol) de carbonato potásico en 40 ml de N,N-  
 dimetilformamida se agitó a 120 °C durante 2 horas. La mez-  
 cla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se  
 5 vertió sobre 150 ml de una mezcla de hielo/agua y se extra-  
 jo tres veces con 200 ml de diclorometano. Las fases orgá-  
 nicas combinadas se lavaron dos veces con 100 ml de agua,  
 se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron a pre-  
 sión reducida y se secaron a alto vacío. La cristalización  
 10 de acetato de etilo/metanol dió 1,95 g (6,5 mmol), 66,1%,  
 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-  
 pirimidin-4-ol en forma de sólido amarillo, p f >200 °C,  
 MS [M+H]<sup>+</sup> = 301

#### Ejemplo 2

15 3-Etil-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]aze-  
 pin-3-yl)-3H-pirimidin-4-ona

A partir de 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]  
 azepin-3-yl)-pirimidin-4-ol y yodoetano, carbonato potásico  
 en N,N-dimetilformamida (t a ), sólido amarillo, p f 145-  
 20 147 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 329, ver ejemplo 3

#### Ejemplo 3

3-(6-Etoxi-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetra-  
 hidro-1H-benzo[d]azepina

Una suspensión de 0,30 g (1,0 mmol) de 2-metil-5-nitro-6-  
 25 (1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-pirimidin-4-ol  
 (ejemplo 1), 0,24 g (1,5 mmol) de yoduro de etilo y 0,28 g  
 (2,0 mmol) de carbonato potásico en 10,0 ml N,N-  
 dimetilformamida, se agitó a temperatura ambiente durante

24 h La mezcla de reacción entonces se vertió sobre 50 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron a presión reducida y se secaron a alto vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 9:1 a 1:1 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente para rendir 0,245 g (0,746 mmol), 74,6 %, de 3-etil-2-metil-5-nitro-6(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de sólido amarillo, p f 145-147 °C, MS [M+H] = 329, y 0,070 g (0,213 mmol), 21,3 %, de 3-(6-etoxi-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de aceite amarillo, MS [M+H]<sup>+</sup> = 329.

#### Ejemplo 4

##### 3-(6-Metoxi-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Una solución de 0,204 g (1,0 mmol) de 2-metil-4-metoxi-5-nitro-6-cloro-pirimidina [Helv (1958), 41, 1806], 0,20 g (1,1 mmol) de hidrocloreuro de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] y 0,30 g (3,0 mmol) de trietilamina en 10,0 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. La mezcla de reacción entonces se vertió sobre 50 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 60 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de agua, se secaron sobre sulfato de

magnesio, se evaporaron a presión reducida y se secaron a alto vacío. Entonces el residuo obtenido se cristalizó de diclorometano/hexano para rendir 0,28 g (0,9 mmol), 90%, 3-(6-metoxi-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de sólido amarillo, p f 123-128 °C

#### Ejemplo 5

##### 2,3-Dimetil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, el 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-ol se trató con yoduro de etilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir la 2,3-dimetil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de espuma amarilla, MS [M+H]<sup>+</sup>= 315

#### Ejemplo 6

##### 3-Butil-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

20 A partir de 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-ol y 1-yodobutano, carbonato potásico en DMF (t a ) sólido amarillo, p f 158-161 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 357, ver ejemplo 7

#### Ejemplo 7

##### 3-(6-Butoxi-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, el 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-

11)-pirimidin-4-ol se trató con 1-yodobutano en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir la 3-butil-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de sólido  
5 amarillo, p f 158-161 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 357, y la 3-(6-butoxi-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[d]azepina en forma de aceite amarillo, MS [M+H]<sup>+</sup>= 357

#### Ejemplo 8

10 3-Isobutil-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo-[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-ol se trató con 1-yodo-2-metil-propano en N,N-  
15 dimetilformamida a 80 °C en presencia de carbonato potásico para rendir la 3-isobutil-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de aceite de color marrón claro, MS [M+H] = 357

#### Ejemplo 9

20 3-Isopropil-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-ol se trató con 2-yodopropano en N,N-  
25 dimetilformamida en presencia de carbonato potásico, para rendir 3-isopropil-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo-[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de aceite amarillo, MS [M+H]<sup>+</sup>= 343

Ejemplo 10

3-(2-Fluoro-etil)-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
5 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
pirimidin-4-ol se trató con 1-bromo-2-fluoroetano en N,N-  
dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a 50  
°C, para rendir 3-(2-fluoro-etil)-2-metil-5-nitro-6-  
(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona  
10 en forma de aceite amarillo, MS [M+H]<sup>+</sup>= 347

Ejemplo 11

2-Metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
15 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
pirimidin-4-ol se trató con 2,2,2-trifluoroyoduro de etilo  
en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico  
a 80 °C, para rendir 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-  
benzo[d]azepin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoro-etil)-3H-pirimidin-  
20 4-ona en forma de aceite de color marrón claro, MS [M+H]<sup>+</sup>=  
383

Ejemplo 12

2-Metil-5-nitro-3-propil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
pirimidin-4-ol se trató con 1-cloropropano en N,N-dimetil-  
formamida en presencia de carbonato potásico a 50 °C para

rendir 2-metil-5-nitro-3-propil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de sólido amarillo, p f 164-170 °C, MS [M+H] = 343

### Ejemplo 13

5 2-Amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

a) Una solución de 2,13 g (9,80 mmol) de etil 2-ciano-3,3-bis(metiltio)acrilato y 1,80 g (9,80 mmol) de hidrocloreuro de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83], 1,19 g (11,8 mmol) de trietilamina y 0,5 g (3,6 mmol) de carbonato potásico en 15 ml de etanol se calentó a reflujo durante 8 h. La mezcla de reacción entonces se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando una mezcla 97:3 v/v de diclorometano y éter como eluyente. Así se obtuvieron 2,0 g (6,3 mmol), 64 %, de E y/o Z éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]-azepin-3-il)-acrílico en forma de sólido amarillento, p f 88-93 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 316

20 b) Una solución de 0,253 g (0,80 mmol) de E y/o Z éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-acrílico, 0,199 g (1,60 mmol) de nitrato de guanidina y 0,376 g (2,40 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en 1,0 ml de N,N-dimetilformamida se calentó a 100 °C durante 2 h. Entonces, la mezcla de reacción se vertió sobre 10 ml de hielo-agua, se acidificó con cloruro de hidrógeno 1N y el precipitado formado se filtró y se lavó con agua seguido por éter. Así

se obtuvo 0,180 g (0,64 mmol), 80 %, de 2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f >200 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 281

5

## Ejemplo 14

2,4-Dioxo-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo

Una solución de 0,158 g (0,50 mmol) de Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-  
 10 benzo[d]-azepin-3-il)-acrílico [ejemplo 13 a)], 0,142 g (0,50 mmol) de sulfato de S-metiltiourea y 0,228 g (1,50 mmol) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0] undec-7-eno en 1,0 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción entonces se vertió sobre 50 ml de hielo-  
 15 agua y se filtró, el filtrado se acidificó con cloruro de hidrógeno 1N y se filtró de nuevo. Los residuos combinados se cromatografiaron sobre gel de sílice utilizando una mezcla 2:1 v/v de diclorometano y acetato de etilo como eluyente. Así se obtuvo 0,063 g (0,192 mmol), 38 %, de Z y/o E  
 20 éster etílico del ácido 2-ciano-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3-ureido-acrílico en forma de sólido incoloro, p f 183-186 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 328, y 0,0087 g (0,031 mmol), 6,1%, de 2,4-dioxo-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidin-5-carbonitrilo en  
 25 forma de sólido incoloro, p f >200 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 283

## Ejemplo 15

6-Oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

0,070 g (3,0 mmol) de sodio se disolvieron en 8,0 ml de etanol, entonces se añadieron 0,316 g (1,0 mmol) de Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-acrílico [ejemplo 13 a)] y  
5 0,164 g (2,0 mmol) de hidrocloruro de formamidina y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. Tras la evaporación del solvente, el residuo se trató con 30 ml de hielo-agua seguido por cloruro de hidrógeno 1N y se extrajo tres veces con 50 ml de una mezcla 95:5 v/v de diclorometano y metanol. Los extractos orgánicos combinados se secaron  
10 sobre sulfato de magnesio y se evaporaron de nuevo. El residuo formado entonces se cromatografió sobre gel de sílice utilizando una mezcla 98:2 v/v de diclorometano y metanol como eluyente. Así rindió 0,144 g (0,054 mmol), 54%, de 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropiridin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f >200 °C, MS [M] = 266.

#### Ejemplo 16

4-Oxo-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-carbonitrilo  
20

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 15, el Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-acrílico [ejemplo 13 a)] y tiourea disuelta en etanol donde se  
25 calentó a reflujo en presencia de etilato sódico para rendir 4-oxo-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f >200 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 299.

## Ejemplo 17

2-Metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

Una solución de 0,158 g (0,50 mmol) de Z y/o E éster etílico  
5 co del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-  
benzo[d]azepin-3-il)-acrílico [ejemplo 13 a)], 0,0975 g  
(1,0 mmol) de hidrocloruro de acetamida y 0,235 g (1,5  
mmol) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en 1,0 ml de  
N,N-dimetilformamida se agitó a 100 °C durante 2 horas. La  
10 mezcla de reacción entonces se vertió sobre 30 ml de hielo-  
agua y se acidificó con 1 N cloruro de hidrógeno. El resi-  
duo formado se filtró y entonces se cromatografió sobre gel  
de sílice utilizando una mezcla 95:5 v/v de diclorometano y  
metanol como eluyente. Así se obtuvo 0,0965 g (0,34 mmol),  
15 69%, de 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-  
3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido  
incoloro, p f >200 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 281.

## Ejemplo 18

2-Ciclopropil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-  
20 il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo  
15, the Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-  
metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
acrílico [ejemplo 13 a)] se trató con hidrocloruro de ci-  
25 clopropilcarbamidina en etanol en presencia de etilato só-  
dico sometido a reflujo rindiendo 2-ciclopropil-6-oxo-4-  
(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-piri-  
midin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f >200

°C, MS [M]<sup>+</sup> = 307

#### Ejemplo 19

2-[5-Ciano-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-  
11)-1,6-dihidro-pirimidin-2-11]-acetamida

- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 17, the Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-acrílico [ejemplo 13 a)] se trató con hidrocloreuro de malonamamidina y 1,8-diazabíciclo[5,4,0]undec-7-eno en N,N-  
10 dimetilformamida a 100 °C para rendir 2-[5ciano-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-1,6-dihidro-pirimidin-2-11]-acetamida en forma de sólido de color amarillo claro, p f >200 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 324

#### Ejemplo 20

- 15 6-Oxo-2-fenilsulfanilmetil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

- De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 17, the Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-  
20 acrílico [ejemplo 13 a)] se trató con hidrocloreuro de 2-(feniltio)acetamidina y 1,8-diazabíciclo[5,4,0]undec-7-eno en N,N-dimetilformamida a 100 °C para rendir 6-oxo-2-fenilsulfanilmetil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido  
25 incoloro, p f 189-194 °C, MS [M+ H]<sup>+</sup> = 389

#### Ejemplo 21

2-Dimetilamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 17, the Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-acrílico [ejemplo 13 a)] se trató con 1,1-dimetilguanidina-sulfato y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-eno en N,N-dimetilformamida a 100 °C para rendir 2-dimetilamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetra-hidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f >200 °C, MS [M+ H] = 310

10

**Ejemplo 22**

2-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

15

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 17, el Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-acrílico [ejemplo 13 a)] se trató con hidrocloreuro de 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-propionamida [PCT Int Appl WO 9503305 A1 950202, CA 123 256545] y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en N,N-dimetilformamida a 100 °C para rendir 2-[2-(1,3dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-etil]-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetra-hidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f >200 °C, MS [M+ H]<sup>+</sup> = 440

25

**Ejemplo 23**

6-Oxo-2-propil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo

17, el Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-acrílico [ejemplo 13 a)] se trató con hidrocloreto de butiramidina y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en N,N-dimetilformamida a 100 °C, para rendir 6-oxo-2-propil-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5'-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 191-193 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 309

#### Ejemplo 24

10 2-(2-Hidroxietil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 17, el Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-acrílico

15 [ejemplo 13 a)] se trató con hidrocloreto de 3-hidroxipropionamidina (11) [Tetrahedron Lett (1990), 31(14), 1969-72] y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en N,N-dimetilformamida a 100 °C para rendir 2-(2-hidroxietil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido de color amarillo claro, p f 183,5-188 °C, MS [M+H] = 311

#### Ejemplo 25

2-Etilamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidina-5-carbonitrilo

25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 15, el Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-acrílico [ejemplo 13 a)] y sulfato de 1-etilguanidina disuelto en

suelto en etanol en donde se calentó a reflujo en presencia de etilato sódico para rendir 2-etilamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetra-hidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M]<sup>+</sup>=

5 310

#### Ejemplo 26

##### 1,2-Dimetil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
 10 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
 1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17), se trató  
 con yoduro de etilo en N,N-dimetilformamida en presencia de  
 carbonato potásico para rendir 1,2-dimetil-6-oxo-4-  
 (1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6dihidro-pirimi-  
 15 din-5-carbonitrilo en forma de sólido rosa, p f 155-158  
 °C, MS [M] = 295

#### Ejemplo 27

##### 1-Etil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

20 A partir de 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-  
 benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo,  
 yodoetano, N,N-dimetilformamida, carbonato potásico en for-  
 ma de sólido incoloro, p f 154,5-158 °C, ver ejemplo 28

#### Ejemplo 28

##### 4-Etoxi-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-

1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) se trató con yodoetano en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir 4-etoxi-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 106-109 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 309, y 1-etil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 154,5-158 °C

#### Ejemplo 29

10 2-Amino-4-etoxi-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo, carbonato potásico, yodoetano, N,N-dimetilformamida, sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 310, ver ejemplo 31

#### Ejemplo 30

2-Amino-1-etil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo, carbonato potásico, yodoetano, N,N-dimetilformamida, sólido incoloro, p f 195-203 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 310, ver ejemplo 31

#### Ejemplo 31

25 1-Etil-2-etilamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, el 2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo [ejemplo 13 b)] se

trató con yodoetano en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir 2-amino-4-etoxi-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H] = 310, 2-amino-1-etil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]-azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 195-203 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 310, y 1-etil-2-etilamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]-azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup> = 338

#### Ejemplo 32

##### 1-Ciclopropilmetil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]-azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo, bromometilciclopropano, carbonato potásico, N,N-dimetilformamida en forma de sólido incoloro, m p 157-161 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 335, ver ejemplo 33

#### Ejemplo 33

##### 4-Ciclopropilmetoxi-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]-azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) se trató con bromometilciclopropano en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir 1-ciclopropilmetil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]-azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma

de sólido incoloro, m p 157-161 °C ,MS [M+H] = 335, y 4-ciclopropilmetoxi-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-enzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 119-122 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 335

5 Ejemplo 34

1-Alil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) se trató con alilbromuro en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir 1-alil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 141-144 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 321

Ejemplo 35

1-Cianometil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo, bromoacetnitrilo, carbonato potásico, N,N-dimetilformamida, en forma de sólido incoloro, p f >200 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 320, ver ejemplo 36

Ejemplo 36

25 4-Cianometoxi-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-

3-11)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) se trató con bromoacetonitrilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir 1-cianometil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-11)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f >200 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 320, y 4-cianometoxi-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-11)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H] = 320

10

## Ejemplo 37

1-(2-Dimetilamino-etil)-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

15

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) se trató con hidrocloreuro de 1-cloro-2-dimetilaminoetano en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir 1-(2-dimetilamino-etil)-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 134-139 °C MS [M+H]<sup>+</sup>= 352

20

## Ejemplo 38

1-Etil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

25

A partir de 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo, yodoetano, carbonato potásico, N,N-dimetilformamida, como sólido amari-

lento, p f 138-140 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 295, ver ejemplo 39

#### Ejemplo 39

4-Etoxí-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-pirí-  
midín-5-carbonitrilo

5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepín-3-il)-1,6-dihí-  
dro-pirímidín-5-carbonitrilo (ejemplo 15) se trató con yo-  
doetano en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato  
potásico para rendir 1-etil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-  
10 benzo[d]azepín-3-il)-1,6-dihidropirími-dín-5-carbonitrilo  
como sólido amarillento, p f 138-140 °C, MS [M+H] = 295, y  
4-etoxí-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-pirími-  
dín-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS  
[M+H]<sup>+</sup> = 295

15 

#### Ejemplo 40

1-Isopropil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-  
il)-1,6-dihidro-pirímidín-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepín-3-il)-1,6-dihí-  
20 dro-pirímidín-5-carbonitrilo (ejemplo 15) se trató con 2-  
yodopropano en N,N-dimetilformamida en presencia de carbo-  
nato potásico para rendir 1-isopropil-6-oxo-4-(1,2,4,5-  
tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-1,6-dihidropirímidín-5-  
carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 152-154 °C,  
25 MS [M+H] = 309

#### Ejemplo 41

1-(2-Hidroxí-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepín-3-il)-1,6-dihidro-pirímidín-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 15) se trató con 2-bromoetanol en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir 1-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]aze-pin-3-il)1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido de color rosa pálido, p f 167-171 °C, MS [M+H] = 311

#### Ejemplo 42

10 Éster metílico del ácido [5-Ciano-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[dlazepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-acético

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 15) se trató con metilbromoacetato en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir éster metílico del ácido [5-ciano-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-acético en forma de sólido de color amarillo claro, p f 156-160 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 339

#### 20 Ejemplo 43

1-Metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[dlazepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 15) se trató con yoduro de metilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir 1-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-car-

bonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 197-203 °C, MS  
[M+H]<sup>+</sup> = 281

#### Ejemplo 44

2-Amino-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-

5 3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1,  
2-amino-6-cloro-5-nitropirimidin-4-ol [J Chem Soc 1964  
4769-4774] se trató con hidrocloreuro de 2,3,4,5-tetrahydro-  
1H-benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-  
10 83] en N,N-dimetilformamida/carbonato de potasio a 140 °C  
para rendir 2-amino-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetra-hidro-  
benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pirimidin-4-ona en forma de sólido  
amarillo, p f 275 °C (descomposición)

#### Ejemplo 45

15 N-[5-Nitro-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-  
yl)-1,6-dihidro-pirimidin-2-yl]-acetamida

Una solución de 0,30 g (1,0 mmol) de 2-amino-5-nitro-6-  
(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pirimidin-4-ona  
(ejemplo 44) en 1,0 ml de anhídrido acético y 1,0 ml pirri-  
20 dina se agitó durante 2 h a 60 °C La mezcla de reacción se  
vertió sobre 25 ml de hielo-agua y se acidificó con una  
solución 1N de cloruro de hidrógeno El residuo formado se  
filtró y se lavó con agua y éter Así se obtuvo 0,302 g  
(0,88 mmol), 88 %, de N-[5-nitro-6-oxo-4-(1,2,4,5-  
25 tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihidropirimidin-2-yl]-  
acetamida en forma de sólido amarillo, p f >200 °C, MS  
[M]<sup>+</sup> = 344

Ejemplo 46

3-(6-Metoxi-5-nitro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

a) Una solución de 0,396 g (2,0 mmol) de 4,6-dicloro-5-nitro-pirimidina y de 0,367 g (2,0 mmol) de hidrocloreuro de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] en 30 ml de N,N-dimetilformamida se trató lentamente entre 0°C y 5°C con 0,70 ml (5,0 mmol) de trietilamina y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Entonces se vertió sobre 50 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 100 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron a presión reducida y se secaron a alto vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 99:1 v/v de diclorometano y metanol como eluyente para rendir 0,54 g (1,78 mmol), 88,9 %, de 3-(6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de sólido amarillo, p f 165-171 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 305.

(b) 0,305 g (1,0 mmol) de 3-(6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina se resuspendieron en 15 ml de metanol y se trataron con 0,93 ml (5 mmol) de una solución de metilato de sodio en metanol (30%). La mezcla de reacción entonces se calentó a 60 °C durante 20 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, entonces se filtró. Los cristales obtenidos se

lavaron con hexano y se secaron a alto vacío Así se obtuvo 0,260 g (0,866 mmol), 86,6%, de 3-(6-metoxi-5-nitropirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de sólido amarillo, p f 147-150 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 301

5 Ejemplo 47

5-Nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-ol

a) 0,183 g (1,3 mmol) de 4-metoxi-bencilalcohol se disolvieron en 10 ml de tetrahidrofurano, entonces se añadieron 0,048 g (1,1 mmol) de una dispersión de hidruro sódico (55% en aceite mineral), seguido por 0,305 g (1,0 mmol) de 3-(6-cloro-5-nitropirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [ejemplo 46 (a)] disuelto en 5 ml de tetrahidrofurano La mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2 horas, se vertió sobre 50 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron a presión reducida y se secaron a alto vacío El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando diclorometano como eluyente para rendir 0,41 g (1,3 mmol), 100 %, de 3-[6-(4-metoxibenciloxi)-5-nitropirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de sólido amarillo, p f 105-109 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 407

b) 0,10 g (0,25 mmol) de 3-[6-(4-metoxi-bencil-oxi)-5-nitropirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina se disolvieron en 5,0 ml de metanol y se trataron con 0,63

-62-

ml de una solución 1,5M de cloruro de hidrógeno en metanol y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los cristales formados se filtraron, se lavaron con hexano y se secaron a gran vacío para rendir  
 5 0,069 g (0,241 mmol), 98 %, de 5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-ol en forma de sólido amarillo, p f >200 °C, MS [MH]<sup>+</sup> = 285

## Ejemplo 48

5-Nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-ilamina  
 10 0,305 g (1,0 mmol) de 3-(6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [ejemplo 46 (a)] se disolvieron en 15 ml de tetrahidrofurano y se trataron con 0,22 ml de una solución acuosa al 25% de amoníaco y se agi-  
 15 taron a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción entonces se evaporó hasta sequedad y el producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 98/2 v/v de diclorometano y metanol como eluyente para rendir 0,219 g (0,768 mmol),  
 20 76,8 %, de 5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-ilamina en forma de sólido amarillo, p f >200 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 286

## Ejemplo 49

Metil-[5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-il]-amina  
 25 De forma análoga al ejemplo 48, 3-(6-cloro-5-nitro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [ejemplo 46 (a)] se trató con una solución de metilamina

(40% en H<sub>2</sub>O) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente para  
 rendir metil-[5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-  
 3-il)-pirimidin-4-il]-amina en forma de sólido amarillo,  
 p f 144-146 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 300

5 Ejemplo 50

Ciclopropil-15-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-  
 3-il)-pirimidin-4-il]-amina

De forma análoga al ejemplo 48, 3-(6-cloro-5-nitro-pirimidi-  
 n-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [ejemplo 46  
 10 (a)] se trató con ciclopropilamina en tetrahidrofurano a  
 temperatura ambiente para rendir ciclopropil-[5-nitro-6-  
 (1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-il]-  
 amina en forma de sólido de color amarillo claro, p f 135-  
 138 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 326

15 Ejemplo 51

Éster metílico del ácido [5-Nitro-6-(1,2,4,5-tetra-hidro-  
 benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-il]sulfanil-acético

De forma análoga al ejemplo 48, 3-(6-cloro-5-nitro-  
 pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1Hbenzo[d]azepina [ejem-  
 20 plo 46 (a)] se trató con metil tioglicolato y trietilamina  
 en metanol sometido a reflujo para rendir éster metílico  
 del ácido [5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-  
 il)pirimidin-4-il-sulfanil]-acético en forma de sólido ama-  
 rillo, p f 113-115 °C, MS [M+H] = 375

25 Ejemplo 52

6-Metil-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azopin-3-il)-nico-  
 tinonitrilo

0,509 g (3,3 mmol) de 2-cloro-3-ciano-6-metilpiridin, 0,551

g (3,0 mmol) de hidrocloreuro de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] y 0,92 g (6,6 mmol) de carbonato potásico se disolvieron en 3,0 ml de acetonitrilo y se calentaron a reflujo durante 16 horas La mezcla de reacción entonces se dejó enfriar a temperatura ambiente, se vertió sobre 30 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 50 ml de diclorometano Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio se evaporaron a presión reducida y se secaron a alto vacío El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 4:1 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente para rendir 0,724 g (2,75 mmol), 91,6 %, de 6-metil-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-nicotinonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 78,5-80,7 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 263

Ejemplo 53

2-(1,2,4,5-Tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-benzonitrilo

De forma análoga al ejemplo 52, el ácido trifluorometanosulfónico 2-ciano-fenil éster [J Org Chem (1992), 57(5), 1481-6] y el hidrocloreuro de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] se trataron con carbonato potásico en acetonitrilo sometido a reflujo para rendir 2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)benzonitrilo como sólido amarillento, p f 68-74 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 248

## Ejemplo 54

3-(3-Nitro-piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

De forma análoga al ejemplo 52, 2-cloro-3-nitropiridina e  
5 hidrocloreto de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [J  
Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] se trataron con  
carbonato potásico en acetonitrilo sometido a reflujo para  
rendir 3-(3-nitro-piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo  
[d]azepina en forma de sólido amarillo, p f 129-136 °C

10

## Ejemplo 55

2-(1,2,4,5-Tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-nicotinonitrilo

De forma análoga al ejemplo 52, cloronicotinonitrilo e hi-  
drocloruro de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [J  
Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] se trataron con  
15 carbonato potásico en acetonitrilo sometido a reflujo para  
rendir 2-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-nicotino-  
nitrilo en forma de sólido incoloro, p f 110-112,5 °C, MS  
[M]<sup>+</sup> = 249

## Ejemplo 56

3-(2-Nitro-fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

De forma análoga al ejemplo 52, ácido trifluoro-  
metanosulfónico 2-nitro-fenil éster [J Org Chem (1992),  
57(5), 1481-6] e hidrocloreto de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-  
benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83]  
25 se trataron con carbonato potásico en acetonitrilo sometido  
a reflujo para rendir 3-(2-nitro-fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-  
1H-benzo[d]azepina en forma de aceite naranja, MS [M+H]<sup>+</sup>=  
269

Ejemplo 57

3-Metil-2,4-dioxo-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 17, el Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-acrílico [ejemplo 13 a)] se trató con O-metilisourea hemisulfato y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en N,N-dimetilformamida a 100 °C para rendir 3-metil-2,4-dioxo-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,2,3,4-tetra-hidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido de color amarillo claro, p f >200 °C, MS [M+ H]<sup>+</sup>= 297

Ejemplo 58

3-(3,5-Dinitro-piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4, 2-cloro-3,5-dinitro-piridina e hidrocloruro de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] se trataron en N,N-dimetilformamida en presencia de trietilamina a temperatura ambiente para rendir 3-(3,5-dinitro-piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de sólido de color amarillo pálido, p f 137-140 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 315

Ejemplo 59

1-Metoximetil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo, clorometil-metil-

éter, hidruro sódico, N,N-dimetilformamida, en forma de sólido incoloro, p f 160-162,5 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 310, ver ejemplo 60

#### Ejemplo 60

5 4-Metoxi-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

0,085 g (0,320 mmol) de 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 15) se disolvieron en 0,8 ml de N,N-dimetilformamida y se trataron con 0,023 g (0,5 mmol) de una dispersión de hidruro sódico (55% en aceite mineral) Entonces, 0,041 g (0,5 mmol) de clorometil-metil-éter se añadieron a la vez y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se vertió sobre 30 ml de una mezcla de hielo/agua, se acidificó con una solución 1N de cloruro de hidrógeno y se extrajo tres veces con 30 ml de acetato de etilo Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 30 ml de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron a presión reducida y se secaron a gran vacío El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 9 1 v/v de diclorometano y éter como eluyente para rendir 0,043 g (0,138 mmol), 43 % de 1-metoximetil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 160-162,5 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 310, y 0,021 g (0,076 mmol), 24 % de 4-metoxi-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f

119-124,5 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 280

#### Ejemplo 61

6-Oxo-1-[3-(2-oxo-azepan-1-il)-propil]-4-(1,2,4,5-tetrahi-  
dro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboni-  
5 trilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 17, el Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-acrílico

[ejemplo 13 a)] se trató con hidrocloreuro de formamida y  
10 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en N,N-dimetilformamida  
a 100 °C para rendir 6-oxo-4(1,2,4,5-tetrahidro-  
benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo  
(ejemplo 15) y 6-oxo-1-[3-(2-oxo-azepan-1-il)-propil]-4-  
(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-piri-  
15 midin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 139-  
140 °C, MS [M+H] = 420

#### Ejemplo 62

6-(7,8-Dimetoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-  
metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona

20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1,  
2-metil-4-metoxi-5-nitro-6-cloro-pirimidina [Helv (1958),  
41, 1806] se trató con hidrocloreuro de 7,8-dimetoxi-  
2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [Ann Chim (Paris)  
(1966), 1(5/6), 221-54] en N,N-dimetilformamida/carbonato  
25 potásico a 120 °C para rendir 6-(7,8dimetoxi-1,2,4,5-  
tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-metil-5-nitro-3H-pirimi-  
din-4-ona en forma de sólido amarillo, p f 268-270 °C  
(descomposición), MS [M+H] = 361

Ejemplo 63

2-Metil-5-nitro-6-(5,6,8,9-tetrahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclohepta[f]inden-7-il)-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1,  
5 2-metil-4-metoxi-5-nitro-6-cloro-pirimidina [Helv (1958),  
41, 1806] se trató con hidrocloreto de 6,7,8,9-tetrahidro-  
5H-1,3-dioxa-7-aza-ciclohepta[f]inden [J Heterocycl Chem  
(1972), 9(3), 617-21] en N,N-dimetilformamida/carbonato  
potásico a 120 °C para rendir 2-metil-5-nitro-6-(5,6,8,9-  
10 tetrahidro-1,3-dioxa-7-aza-ciclohepta[f]inden-7-il)-3H-pi-  
rimidin-4-ona en forma de sólido de color amarillo pálido,  
p f 258-262 °C (descomposición), MS [M+H]<sup>+</sup> = 345

Ejemplo 64

2-Metil-5-nitro-6-(7-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4,  
6-bromo-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona (preparado a  
partir de 2-metil-4-metoxi-5-nitro-6-cloro-pirimidina  
[Helv (1958), 41, 1806] y ácido bromhídrico (48% en agua)  
20 en ácido acético a temperatura ambiente) se trató con 7-  
nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [J Heterocycl  
Chem (1971), 8(5), 779-83] en N,N-dimetilformamida en pre-  
sencia de N-etil-N,N-diisopropilamina a temperatura ambien-  
te para rendir 2-metil-5-nitro-6-(7-nitro-1,2,4,5-  
25 tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma  
de sólido amarillo, p f 237-238 °C (descomposición), MS  
[M+H]<sup>+</sup> = 346

Ejemplo 65

Amida del ácido 3-(2-Metil-5-nitro-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-sulfónico

5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4, 6-bromo-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona (preparado a partir de 2-metil-4-metoxi-5-nitro-6-cloro-pirimidina [Helv (1958), 41, 1806] y ácido bromhídrico (48% en agua) en ácido acético a temperatura ambiente) se trató con amida  
10 del ácido 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-sulfónico [Ger Often DE 1921737] en N,N-dimetilformamida en presencia de N-etil-N,N-diisopropilamina a temperatura ambiente para rendir amida del ácido 3-(2-metil-5-nitro-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]  
15 azepin-7-sulfónico en forma de sólido de color amarillo claro, p f 268-270 °C (descomposición), MS [M+H]<sup>+</sup>= 380

Ejemplo 66

6-(7-Amino-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona

20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4, 6-bromo-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona (preparado a partir de 2-metil-4-metoxi-5-nitro-6-cloro-pirimidina [Helv (1958), 41, 1806] y ácido bromhídrico (48% en agua) en ácido acético a temperatura ambiente) se trató con  
25 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilamina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] en N,N-dimetilformamida en presencia de N-etil-N,N-diisopropilamina a temperatura ambiente para rendir 6-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidro-

benzo[d]azepin-3-il)-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona en forma de sólido amarillo, p f 218-220 °C (descomposición), MS [M+H]<sup>+</sup>= 316

#### Ejemplo 67

5 6-Oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-[2-(tetra-  
trahidro-piran-2-iloxi)etil]-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbo-  
nitrilo

0,160 g (0,516 mmol) de 2-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 24), 0,084 g (1,0 mmol) de 3,4-dihidro-2H-pirano y 0,130 g (0,516 mmol) de piridinio-(toluen-4-sulfonato) se disolvieron en 5,0 ml de diclorometano y se agitaron durante 18 horas a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla de reacción se vertió sobre 30 ml de una mezcla hielo/bicarbonato sódico ac dil y se extrajo  
15 tres veces con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con una solución 1N de HCl, dos veces con una solución de bicarbonato sódico ac dil, se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. Así se obtuvo 0,176 g (0,446 mmol), 87 %, 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-2-[2-(tetra-  
20 hidro-piran-2-iloxi)-etil]-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 185-187 °C

#### Ejemplo 68

25 4-Etoxi-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-[2-  
(tetrahidro-piran-2-iloxi)etil]-pirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1,6-dihidro-

pirimidin-5-carbonitrilo, yoduro de etilo, carbonato potásico, N,N-dimetilformamida en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H] = 423, ver ejemplo 69

Ejemplo 69

5 1-Etil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-2-[2-(te-  
10 trahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 67) se trató con yoduro de etilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir 1-etil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1,6-dihidro-piri-  
15 midin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 423, y 4-etoxi-6-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 423

20 Ejemplo 70

1-Etil-2-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

0,144 g (0,341 mmol) de 1-etil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetra-  
hidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-[2(tetrahidro-piran-2-iloxi)-  
25 etil]-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 69), se disolvieron en 2,5 ml de metanol y se trataron con 0,45 ml de una solución 1,5M de HCl en metanol. Tras su agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 250 mg

de bicarbonato sódico pulverizado sólido y la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 95:5 v/v de diclorometano y metanol como eluyente para rendir 0,115 g (0,341 mmol), 100 %, de 1-etil-2-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo [d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 339, p f 114-115 °C

Ejemplo 71

10 4-Etoxi-2-(2-Hidroxi-etil)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 70 4-etoxi-6-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 68) se trató con HCl 1,5 N en metanol para rendir 4-etoxi-2-(2-hidroxi-etil)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 339, p f 108-111 °C

Ejemplo 72

20 4-(2-Hidroxi-etoxi)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-pirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo, 2-bromoetanol, carbonato potásico, N,N-dimetilformamida, en forma de espuma incolora, MS [M+H]<sup>+</sup>= 439, ver ejemplo 73

Ejemplo 73

1-(2-Hidroxí-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]aze-  
pin-3-il)-2-[2-(tetrahidro-píran-2-iloxí)-etil]-1,6-dihí-  
dro-pirimidin-5-carbonitrilo

- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-[2-te-  
trahidro-píran-2-iloxí)-etil]-1,6-dihidro-pirimidin-5-car-  
bonitrilo (ejemplo 67) se trató con 2-bromo-etanol en N,N-  
dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para  
10 rendir 4-(2-hidroxí-etoxí)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-il)-2-[2-(tetrahidro-píran-2-iloxí)-etil]-pirimi-  
din-5-carbonitrilo en forma de espuma incolora, MS [M+H] =  
439, y 1-(2-hidroxí-etil)-6-oxo-4(1,2,4,5-tetrahidro-  
benzo[d]azepin-3-il)-2-[2-(tetrahidro-píran-2-iloxí)-etil]-  
15 1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de espuma  
amarilla, MS [M+H]<sup>+</sup> = 439

Ejemplo 74

1,2-Bis-(2-Hidroxí-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

- 20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 70  
1-(2-hidroxí-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]aze-  
pin-3-il)-2-[2-(tetrahidro-píran-2-iloxí)-etil]-1,6-dihí-  
dro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 73) se trató con HCl  
en metanol para rendir 1,2-bis-(2-hidroxí-etil)-6-oxo-4-  
25 (1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-piri-  
midin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, MS  
[M+H]<sup>+</sup> = 355, p f 164 °C

## Ejemplo 75

4-(2-Hidroxietoxi)-2-(2-hidroxietil)-6-1,2,4,5-tetrahydro  
-benzo[diazepin-3-il]pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo  
5 70, 4-(2-hidroxietoxi)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]aze-  
pin-3-il)-2-[2-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-etil]-pirimidin-  
5-carbonitrilo (ejemplo 72) se trató con HCl en metanol  
para rendir 4-(2-hidroxietoxi)-2-(2-hidroxietil)-6-(1,2,4,  
5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo  
10 en forma de sólido incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 355, p f 118-120  
°C

## Ejemplo 76

4-(1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[diazepin-3-il])-pirimidin-5-  
carbonitrilo

15 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4,  
4-cloro-pirimidin-5-carbonitrilo (preparado a partir de 4-  
hidroxí-5-pirimidin-carbonitrilo y oxícloruro de fósforo,  
pentacloruro de fósforo y N-etil-N,N-diisopropilamina en  
acetonitrilo sometido a reflujo) se trató con hidrocloreuro  
20 de 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina [J Heterocycl  
Chem (1971), 8(5), 779-83] en N,N-dimetilformamida en pre-  
sencia de N-etil-N,N-diisopropilamina a temperatura ambien-  
te para rendir 4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-  
pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido blanquecino,  
25 MS, [M+H] = 251, p f 148-150 °C

## Ejemplo 77

6-(7-Cloro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[diazepin-3-il])-2-  
metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4, 6-bromo-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona (preparado a partir de 2-metil-4-metoxi-5-nitro-6-cloro-pirimidina [Helv (1958), 41, 1806] y ácido bromhídrico (48% en agua) en ácido acético a temperatura ambiente) se trató con 7-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] en N,N-dimetilformamida en presencia de N-etil-N,N-diisopropilamina a temperatura ambiente para rendir 6-(7-cloro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona en forma de sólido amarillo, p f 218 °C (descomposición), MS [M+H]<sup>+</sup>= 335

#### Ejemplo 78

2-Metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo, 2,2,2-trifluoroyoduro de etilo, carbonato potásico, N,N-dimetilformamida, en forma de sólido amarillento, p f 186-188 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 363, ver ejemplo 79

#### Ejemplo 79

2-Metil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17), se trató con 2,2,2-trifluoroyoduro de etilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a 80 °C para rendir 2-

metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amarillento, p f 186-188 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 363, y 2-metil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 108-110 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 363

#### Ejemplo 80

2-(2-Metilsulfanil-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 17, el Z y/o E 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d] éster etílico del ácido azepin-3-il)-acrílico [ejemplo 13a)] se trató con hidrocloruro de 3-hidroxi-propionamida (11) [Tetrahedron Lett (1990), 31(14), 1969-72] y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en N,N-dimetilformamida a 100 °C para rendir junto a 2-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 24), 2-(2-metilsulfanil-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 215-218 °C (descomposición), MS [M+ H]<sup>+</sup>= 341

#### Ejemplo 81

1-Etil-2-(2-metilsulfanil-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 2-(2-metilsulfanil-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6dihidro-pirimidin-5-carbo-

nitrilo, yoduro de etilo, carbonato potásico, N,N-dimetilformamida, en forma de sólido incoloro, p f 154-159 °C, MS [M+H] = 369, ver ejemplo 82

Ejemplo 82

5 4-Etoxí-2-(2-metilsulfanil-etil)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 2-(2-metilsulfanil-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejem-  
10 plo 80) se trató con yoduro de etilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir 1-etil-2-(2-metilsulfanil-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 154-159 °C, MS  
15 [M+H]<sup>+</sup>= 369, y 4-etoxí-2-(2-metilsulfanil-etil)-6(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbo-nitrilo en forma de sólido incoloro, m p 102-104 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 369

Ejemplo 83

20 1-(2-Hidroxí-etil)-2-(2-metilsulfanil-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 2-(2-metilsulfanil-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-car-  
25 bonitrilo, carbonato potásico, N,N-dimetilformamida, bro-moetanol, en forma de sólido amorfo amarillento, MS [M+H]<sup>+</sup>= 385, ver ejemplo 84

## Ejemplo 84

4-(2-Hidroxi-etoxi)-2-(2-metilsulfanil-etil)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
 5 2-(2-metilsulfanil-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
 [d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejem-  
 plo 80) se trató con 2-bromo-etanol en N,N-dimetilformamida  
 en presencia de carbonato potásico para rendir 1-(2-  
 hidroxietil)-2-(2-metilsulfaniletíl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-te-  
 10 trahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-car-  
 bo-nitrilo en forma de sólido amorfo amarillento, MS  
 [M+H]<sup>+</sup> = 385, y 4-(2-hidroxi-etoxi)-2-(2-metilsulfanil-etil)-  
 6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)pirimidin-5-  
 carbonitrilo en forma de sólido amarillento, p f 93-99 °C,  
 15 MS [M+H] = 385

## Ejemplo 85

3-(2-Hidroxi-etil)-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

A partir de 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
 20 azepin-3-il)-pirimidin-4-ol y 2-bromoetanol, carbonato po-  
 tásico en N,N-dimetilformamida, en forma de sólido amari-  
 llo, p f 151-155 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 345, ver ejemplo 86

## Ejemplo 86

2-[2-Metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-iloxil]-etanol

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
 pirimidin-4-ol (ejemplo 1) se trató con 2-bromoetanol en

N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir 3-(2-hidroxí-etil)-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de sólido amarillo, p f 151-155 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 345, y 2-  
 5 [2-metil-5nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-iloxi]-etanol en forma de sólido de color amarillo claro, p f 113 °C (descomposición), MS [M+H]<sup>+</sup> = 345

#### Ejemplo 87

10 3-(5-Metil-3-nitro-piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4, 2-cloro-5-metil-3-nitropiridina [J Organomet Chem (1996), 517(1-2), 25-36] se trató con hidrocloruro de  
 15 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] en N,N-dimetilformamida en presencia de N-etil-N,N-diisopropilamina a temperatura ambiente para rendir 3-(5-metil-3-nitro-piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de sólido amarillo, MS [M+H]<sup>+</sup> =  
 20 284, p f 87-88 °C

#### Ejemplo 88

2-(2-Metilsulfanil-etil)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 2-(2-metilsulfanil-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 80) se trató con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-

trifluoroetilo en N,Ndimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir 2-(2-metilsulfanil-etil)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 97-100 °C, MS [M+H] = 423

#### Ejemplo 89

##### 2-Metilsulfanil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

a) 0,475 g (1,50 mmol) de E y/o Z éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]-azepin-3-il)-acrílico [ejemplo 13 a)] se disolvieron en 8,0 ml de diclorometano y se trataron con 0,712 g (3,30 mmol) de ácido m-cloroperbenzónico. Tras su agitación a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción se vertió sobre 30 ml de una mezcla hielo/carbonato sódico ac dil y se extrajo tres veces con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando a 1 l v/v una mezcla de acetato de etilo y hexano como eluyente para rendir tras la cristalización de éter 0,115 g (0,330 mmol), 22 %, de E y/o Z éster etílico del ácido 2-ciano-3-metanosulfonil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-acrílico en forma de sólido amarillento, MS [M+H]<sup>+</sup> = 349, p f 80 °C

b) 0,100 g (0,287 mmol) de E y/o Z éster etílico del ácido 2-ciano-3-metanosulfonil-3-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-acrílico, 0,082 mg (0,287 mmol) de S-

metilisotioureasulfato y 0,107 mg (1,03 mmol) de trietila-  
mina se disolvieron en 2,0 ml de etanol y se calentó a re-  
flujo durante 6 horas. Tras enfriarse a temperatura ambien-  
te, la mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad, se  
5 vertió sobre una solución 1N de HCl y se extrajo tres veces  
con 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas  
se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a pre-  
sión reducida. El producto crudo así obtenido se purificó  
por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla  
10 95:5 v/v de diclorometano y metanol como eluyente para ren-  
dir tras la cristalización de acetato de etilo 0,012 g  
(0,039 mmol), 14%, de 2-metilsulfanil-6-oxo-4-(1,2,4,5-te-  
trahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-car-  
bonitrilo en forma de sólido incoloro, MS  $[M+H]^+ = 313$ , p f  
15 > 250 °C

#### Ejemplo 90

##### 6-(7-Metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-me- til-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4,  
20 6-bromo-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona (preparado a  
partir de 2-metil-4-metoxi-5-nitro-6-cloro-pirimidina  
[Helv (1958), 41, 1806] y ácido bromhídrico (48% en agua)  
en ácido acético a temperatura ambiente) se trató con 7-  
metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [J Hetero-  
25 cycl Chem (1971), 8(5), 779-83] en N,N-dimetilformamida  
en presencia de N-etil-N,N-diisopropilamina a temperatura  
ambiente para rendir 6-(7-metoxi-1,2,4,5-tetrahidro-  
benzo[d]azepin-3-il)-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona en

-83-

forma de sólido amarillo, p f 243 °C (descomposición), MS  
[M+H] = 331

## Ejemplo 91

Dimetil-{2-[2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-  
5 benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-iloxil-etil]-amina

A partir de 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-il)-pirimidin-4-ol con hidrocloreuro de 1-cloro-2-  
dimetilamino-etano, carbonato potásico, N,N-dimetil-  
formamida, en forma de aceite amarillo, MS [M+H]<sup>+</sup>= 372, ver  
10 ejemplo 92

## Ejemplo 92

3-(2-Dimetilamino-etil)-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetra-  
hidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
15 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
pirimidin-4-ol (ejemplo 1) se trató con hidrocloreuro de 1-  
cloro-2-dimetilamino-etano en N,N-dimetilformamida en pre-  
sencia de carbonato potásico a 50 °C para rendir dimetil-  
{2-[2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-  
20 il)-pirimidin-4-iloxil-etil]-amina en forma de aceite ama-  
rillo, MS [M+H]<sup>+</sup>= 372, y 3-(2-dimetil-amino-etil)-2-metil-  
5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-piri-  
midin-4-ona en forma de sólido amorfo amarillo, MS [M+H]<sup>+</sup>=  
372

25

## Ejemplo 93

3-[2-Metil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-5-nitro-pirimidin-4-  
il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

A partir de 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]

azepin-3-il)-pirimidin-4-ol con hidrocloreuro de 4-(2-cloroetil)-morfolina, carbonato potásico, N,N-dimetilformamida, en forma de aceite amarillo, MS [M+H]<sup>+</sup>= 414, ver ejemplo 94

5 **Ejemplo 94**

2-Metil-3-(2-morfolin-4-il-etil)-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetra-  
hidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
10 pirimidin-4-ol (ejemplo 1) se trató con hidrocloreuro de 4-(2cloroetil)-morfolina en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a 50 °C para rendir 3-[2-metil-6-(2-morfolin-4-il-etoxi)-5-nitro-pirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetra-  
hidro-1H-benzo[d]azepina en forma de aceite amarillo, MS  
15 [M+H]<sup>+</sup>= 414, y 2-metil-3-(2-morfolin-4-il-etil)-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetra-hidrobenczo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de sólido amarillo, p f 143-145 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>=414

**Ejemplo 95**

4-(1,2,4,5-Tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-[2-(tetra-hi-  
20 dro-piran-2-iloxi)-etil]-6(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimi-  
din-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenczo[d]azepin-3-il)-2-[2-(te-  
trahidro-piran-2-iloxi)-etil]-1,6-dihidro-pirimidin-5-car-  
25 bonitrilo (ejemplo 67) se trató con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir 4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-[2-(tetrahidro-piran-2-

iloxi)-etil]-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de aceite amarillo, MS  $[M+H]^+ = 477$

#### Ejemplo 96

2-(2-Hidroxi-etil)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 70, 4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etil]-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 95) se trató con HCl 1,5 N en metanol para rendir 2-(2-hidroxi-etil)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, MS  $[M+H]^+ = 393$ , p f 114-116 °C

#### Ejemplo 97

2-Hidroximetil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 17, el Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-acrílico

[ejemplo 13 a)] se trató con hidrocloruro de glicolamídina [J Amer Chem Soc 68, 2393-2395 (1946)] y 1,8-diazabíciclo[5,4,0]undec-7-eno en N,N-dimetilformamida a 110 °C para rendir 2-hidroximetil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 196-198 °C, MS  $[M]^+ = 296$

## Ejemplo 98

2,3-Dietil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-  
11)-3H-pirimidin-4-ona

A partir de 3-etil-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetra-  
5 hidrobenzo[d]azepin-3-11)-3H-pirimidin-4-ona y yoduro de  
etilo, litio-bis-(trimetilsilil) amida en tetrahydrofurano,  
en forma de aceite amarillo, MS [M+H] = 343, ver ejemplo  
99

## Ejemplo 99

10 3-Etil-2-isopropil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo  
[d]azepin-3-11)-3H-pirimidin-4-ona

0,328 g (1,0 mmol) de 3-etil-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-  
tetrahydro-benzo[d]azepin-3-11)-3H-pirimidin-4-ona (ejemplo  
2) se disolvieron en 10,0 ml de tetrahydrofurano, la solu-  
15 ción se enfrió en una atmósfera de argón a -70 °C y se tra-  
tó con 1,2 ml de una solución 1,0 M de litio-bis-  
(trimetilsilil)amida en tetrahydrofurano, se agitó a -70 °C  
durante 120 minutos y se trató con 0,095 ml (1,5 mmol) de  
yoduro de metilo La mezcla de reacción se dejó entonces  
20 que alcanzara temperatura ambiente y se agitó continuamente  
durante toda la noche, posteriormente se vertió sobre 50 ml  
de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 100  
ml de acetato de etilo Las fases orgánicas combinadas se  
lavaron dos veces con 50 ml de agua, se secaron sobre sul-  
25 fato de magnesio, se evaporaron a presión reducida y se  
secaron a alto vacío El producto crudo así obtenido se  
purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando  
una mezcla 9 1 a 1 1 v/v de hexano y acetato de etilo como

eluyente para rendir 0,055 g (0,161 mmol), 16,1 %, de 2,3-dietil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de aceite amarillo, MS [M+H]<sup>+</sup>= 343, y 0,012 g (0,034 mmol), 3,4 %, de 3-etil-2isopropil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de aceite amarillo, MS [M+H]<sup>+</sup>= 357

#### Ejemplo 100

##### 3-(4-Butil-5-metil-3-nitro-piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

10 0,283 g (1,0 mmol) de 3-(5-metil-3-nitro-piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (ejemplo 87) se disolvieron en 10,0 ml de tetrahydrofurano, la solución se enfrió en una atmósfera de argón a -70 °C y se trató con 0,94 ml de una solución 1,6 M de n-butil-litio en n-hexano, se  
15 agitó a -70 °C durante 120 minutos, entonces se dejó que alcanzara temperatura ambiente y se agitó continuamente durante toda la noche Posteriormente se vertió sobre 50 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 100 ml de acetato de etilo Las fases orgánicas combinadas se  
20 lavaron dos veces con 50 ml de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron a presión reducida y se secaron a alto vacío El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 98 2 a 9 1 v/v de hexano y acetato de etilo como  
25 eluyente para rendir 0,071 g (0,21 mmol), 21 %, de 3(4-butil-5-metil-3-nitro-piridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de aceite amarillo, MS [M+H]<sup>+</sup>= 340

## Ejemplo 101

6-(6-Metoxi-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4,  
5 6-bromo-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona (ver ejemplo 66)  
se trató con 6-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina  
[J Med Chem (1984), 27(7), 918-21] en N,N-dimetilformamida en presencia de N-etil-N,N-diisopropilamina a  
temperatura ambiente para rendir 6-(6-metoxi-1,2,4,5-  
10 tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-2-metil-5-nitro-  
3H-pirimidin-4-ona en forma de sólido amarillo, p f >200  
°C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 331

## Ejemplo 102

2-[2-Metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-iloxil-etilamina

a) 0,300 g (1,00 mmol) de 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-  
tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-ol (ejemplo 1),  
0,194 g (1,20 mmol) de N-terc-butoxicarbonil-aminoetanol y  
0,371 g (1,40 mmol) de trifenilfosfina se disolvieron en  
20 15,0 ml de tetrahidrofurano, la solución se enfrió a 2 °C y  
se trató con 0,306 g (1,30 mmol) de di-terc-butyl azodicarboxilato. La mezcla de reacción se dejó entonces que alcanzara temperatura ambiente y se agitó continuamente durante  
22 horas. Posteriormente se vertió sobre 50 ml de una mezcla  
25 hielo/agua y se extrajo tres veces con 100 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron a presión reducida y se secaron a alto

vacío El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 95 5 a 4 1 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente para  
5 (1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-iloxi]-etil}-carbámico impuro en forma de sólido amarillo, MS  
[M+H]<sup>+</sup>= 444

b) El éster terc-butílico del ácido {2-[2-metil-5-nitro-6-  
10 4-iloxi]-etil}-carbámico impuro preparado en a) se disolvió  
en 10,0 ml de metanol y se trató con 5,96 ml de una solución 1,56 M de cloruro de hidrógeno en metanol y la mezcla  
de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas Posteriormente se vertió sobre 50 ml de una mezcla de  
15 hielo/agua, se neutralizó con una solución de hidrógeno  
carbonato sódico y se extrajo tres veces con 100 ml de diclorometano Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos  
veces con 50 ml de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron a presión reducida y se secaron a alto  
20 vacío El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 9 1 a  
0 1 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente para  
rendir 0,058 g (0,169 mmol), 16,9% en dos pasos, de 2-[2-  
metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
25 pirimidin-4-iloxi]-etilamina en forma de aceite de color  
amarillo pálido, MS [M+H]<sup>+</sup>= 344

## Ejemplo 103

4-(Bromo-difluoro-metoxi)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidina-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 60, el oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidina-5-carbonitrilo (ejemplo 15) se trató con dibromo-difluoro-metano en N,N-dimetilformamida en presencia de hidruro sódico a temperatura ambiente para rendir 4-(bromo-difluoro-metoxi)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidina-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 95-100 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 396

## Ejemplo 104

6-Oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-1,6-dihidro-pirimidina-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 67 el 2-hidroximetil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidina-5-carbonitrilo (ejemplo 97) se trató con 3,4-dihidro-2H-pirano y piridinio-(toluen-4-sulfonato) en diclorometano a temperatura ambiente para rendir 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-1,6-dihidro-pirimidina-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 179,5-183 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 381

25 Ejemplo 105

4-(1,2,4,5-Tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidina-5-carbonitrilo

A partir de 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-1,6-dihidro-pirimidina-5-carbonitrilo (ejemplo 104) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H] = 463, ver ejemplo 106

#### Ejemplo 106

6-Oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-(tetra-  
hidro-piran-2-iloximetil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,6-  
 10 dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, el 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 104) se trató con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir 4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup> = 463, y 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup> = 463

#### Ejemplo 107

25 2-Hidroximetil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 70, 4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-2-(tetrahi-

(tetrahidro-píran-2-iloximetil)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-  
 pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 105) se trató con cloruro  
 de hidrógeno en metanol a temperatura ambiente para rendir  
 2-hidroximetil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-  
 5 (2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma  
 de sólido incoloro, p f 106-110 °C, MS [M] = 378

#### Ejemplo 108

2-Hidroximetil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-  
 3-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,6-dihidro-pirimidin-5-car-  
 10 bonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo  
 70, 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-2-(te-  
 trahidro-píran-2-iloximetil)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,6-  
 dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 106) se trató con  
 15 cloruro de hidrógeno en metanol a temperatura ambiente para  
 rendir 2-hidroximetil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
 azepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,6-dihidro-pirimi-  
 din-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 181-  
 185 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 378

#### 20 Ejemplo 109

1-Alil-2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-  
 3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
 azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo  
 25 13) con alilbromuro en N,N-dimetilformamida en presencia de  
 carbonato potásico a temperatura ambiente en forma de sólido  
 incoloro, p f >200 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 321, ver ejemplo 111

Ejemplo 110

1-Alil-2-alilamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]

5 azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 13) con alilbromuro en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente en forma de sólido incoloro, p f 181-182,5 °C, MS [M] = 361, ver ejemplo 111

Ejemplo 111

4-Aliloxi-2-amino-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, el 2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)

15 -1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 13) se trató con alilbromuro en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir 1-alil-2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f >200 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 321, 1-alil-2-alilamino-20 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]aze-pin3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 181-182,5 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 361, y 4-aliloxi-2-amino-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)pirimidin-5-carbo-25 nitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup> = 322

Ejemplo 112

1-Alil-2-etilamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, el 1-alil-2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 109), se trató con yoduro de etilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir 1-alil-2-etilamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 172-177 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 350

10

#### Ejemplo 113

1-Alil-2-(alil-etil-amino)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, el 1-alil-2-alilamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 110) se trató con bromuro de etilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir 1-alil-2-(alil-etil-amino)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 138,5-140,5 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 390

15

20

#### Ejemplo 114

1-Ciclopropil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 17, el Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-acrílico [ejemplo 13 a)] se trató con N-1-ciclopropil ace-

25

tamidina hidrocioruro (a partir de etil acetamidato hidro-  
cloruro y ciclopropilamina en etanol sometido a reflujo,  
utilizado como producto de reacción crudo) y 1,8-  
diazabíciclo[5,4,0]undec-7-eno en N,N-dimetilformamida a 100  
5 °C para rendir 1-ciclopropil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-  
tetra-hidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-  
carbonitrilo en forma de sólido de color amarillo claro,  
p f 177-179 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 321

Ejemplo 115

10 5-Etil-6-metil-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
nicotinonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 1,  
2-cloro-5-etil-6-metilnicotinonitrilo [J Med Chem  
(1992), 35(21), 3784-91] se trató con hidrocioruro de  
15 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem  
(1971), 8(5), 779-83] en presencia de carbonato potásico en  
N,N-dimetilformamida a 120 °C para rendir 5-etil-6-metil-2-  
(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-nicotinonitrilo en  
forma de aceite de color amarillo pálido, MS [M+H]<sup>+</sup>= 292

20 Ejemplo 116

5-Oxo-7-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,2,3,5-  
tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo  
17, el Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-  
25 metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
acrílico [ejemplo 13 a)] se trató con hidrobromuro de 2-  
aminoimidazolidina y 1,8-diazabíciclo[5,4,0]undec-7-eno en  
N,N-dimetilformamida a 100 °C para rendir 5-oxo-7(1,2,4,5-

tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,2,3,5-tetra-hidro-  
imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo en forma de sólido  
incoloro, p f >200 °C, MS [M+H] = 308

Ejemplo 117

5 5-Oxo-7-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,5-dihí-  
dro-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo  
17, el Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-  
metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
10 acrílico [ejemplo 13 a)] se trató con sulfato de 2-  
aminoimidazol y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en N,N-  
dimetilformamida a 100 °C para rendir 5-oxo-7(1,2,4,5-  
tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,5-dihidro-imidazo[1,2-a]  
pirimidin-6-carbonitrilo en forma de sólido de color ma-  
15 rrón, p f >200 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 306

Ejemplo 118

1-Metil-5-oxo-7-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
20 el 5-oxo-7-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-1,2,3,5-  
tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carbonitrilo (ejemplo  
116) se trató con dimetilsulfato en N,N-dimetilformamida en  
presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para  
rendir 1-metil-5-oxo-7(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-  
25 3-il)-1,2,3,5-tetrahidro-imidazo[1,2-a]pirimidin-6-carboni-  
trilo en forma de sólido incoloro, p f 174-177 °C, MS  
[M+H]<sup>+</sup> = 322

## Ejemplo 119

3-[2-Metil-5-nitro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-4-  
11]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
5 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-  
pirimidin-4-ol (ejemplo 1) se trató con yoduro de 2,2,2-  
trifluoroetilo en N,N-dimetilformamida en presencia de car-  
bonato potásico a 80 °C para rendir junto a 2-metil-5-  
nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-3(2,2,2-  
10 trifluoro-etil)-3H-pirimidin-4-ona (ejemplo 11) 3-[2-metil-  
5-nitro-6(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-4-11]-2,3,4,5-  
tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de aceite de color  
amarillo pálido MS [M+H]<sup>+</sup>= 383

## Ejemplo 120

15 1-Alil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-2-  
(2,2,2-trifluoro-etilamino)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbo-  
nitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
el 1-alil-2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]aze-  
20 pin-3-11)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo  
109) se trató con 2,2,2-trifluoroetil-trifluorometano-  
sulfonato en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato  
potásico a temperatura ambiente para rendir 1-alil-6-oxo-4-  
(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-2-(2,2,2-trifluo-  
25 roetilamino)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma  
de sólido incoloro, pf 186-191 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 404

## Ejemplo 121

6-Oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

- 5 A partir de 2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 13) con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente en forma de sólido incoloro, p f >200  
10 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 446, ver ejemplo 122

## Ejemplo 122

2-Amino-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

- De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
15 2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 13) se trató con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir 2-amino-4-(1,2,4,5-  
20 tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 145,3-146,9 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 364, y 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbo-  
25 nitrilo en forma de sólido incoloro, p f >200 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 446

## Ejemplo 123

6-(7-Fluoro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4,  
5 6-bromo-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona (ver ejemplo 66)  
se trató con 7-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina  
en N,N-dimetilformamida en presencia de N-etil-N,N-  
diisopropilamina a temperatura ambiente para rendir 6-(7-  
fluoro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-2-metil-5-  
10 nitro-3H-pirimidin-4-ona en forma de sólido de color amari-  
llo claro, p f >200 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 319

Preparación de 7-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina

La 7-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina utilizada  
15 anteriormente se preparó por la siguiente secuencia de  
reacción i) reducción catalítica de 1-(7-nitro-1,2,4,5-  
tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona [J Heterocycl  
Chem (1971), 8(5), 779-83] con hidrógeno en metanol en  
presencia de paladio en carcoal para rendir 1-(7-amino-  
20 1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona, ii) trata-  
miento de 1-(7-amino-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-  
il)-etanona con tetrafluoroborato de nitrosonio en diclo-  
rometano y descomposición del así formado tetrafluoroborato  
de diazonio en 1,2-diclorobenceno en ebullición a 180°C  
25 para rendir 1-(7-fluoro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-  
3-il)-etanona, iii) conversión de 1-(7-fluoro-1,2,4,5-  
tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona en 7-fluoro-2,3,4,  
5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina por remoción de la función

acetilo con cloruro de hidrógeno (37% en agua) en metanol a reflujo

Ejemplo 124

1-(2-Hidroxí-etil)-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-  
5 benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) con 2-bromoetanol en acetonitrilo en presencia de carbonato potásico sometido a reflujo en forma de sólido inco-  
10 loro, p f 164-167,5 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 325, ver ejemplo 125

Ejemplo 125

4-(2-Hidroxí-etoxí)-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-il)-pirimidina-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
15 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) se trató con 2-bromoetanol en acetonitrilo en presencia de carbonato potásico a reflujo para rendir 4-(2-hidroxí-etoxí)-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-  
20 carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p f 86,7-92,3 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 325, y 1-(2-hidroxí-etil)-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 164-167,5 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 325

25

Ejemplo 126

4-oxo-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-4,6,7,8-  
tetrahidro-pirrólo[1,2-a] pirimidin-3-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo

108

17, el Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]-azepin-3-yl)-acrílico [ejemplo 13 a)] se trató con hidrocloruro de 2-aminopirrolidina [J Med Chem (1996), 39, 669-672] y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en N,N-dimetilformamida a 100 °C para rendir 4-oxo-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-yl)-4,6,7,8-tetrahidro-pirrólo[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 184,5-190,5 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 307

10

#### Ejemplo 127

4-Oxo-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-yl)-4,6,7,8,9,10-hexahidro-pirimido[1,2-a]azepin-3-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 17, el Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrílico [ejemplo 13 a)] se trató con hidroyoduro de 2-aminohomopiperidina [J Med Chem (1996), 39, 669-672] y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en N,N-dimetilformamida a 100 °C para rendir 4-oxo-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-yl)-4,6,7,8,9,10 hexahidro-pirimido[1,2-a]azepin-3-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 335

#### Ejemplo 128

4-Oxo-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-yl)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 17, el Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-yl)-

acrílico [ejemplo 13 a)] se trató con hidrocloreuro de 2-aminopiperidina [J Med Chem (1996), 39, 669-672] y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno en N,N-dimetilformamida a 100 °C para rendir 4-oxo-2-(1,2,4,5-tetra-hidro-  
5 benzo[d]azepin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-4H-pirido [1,2-a]pirimidin-3-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p f 136,5-139,5 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 321

Ejemplo 129

10 5-Etil-6-Hidroximetil-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-nicotinonitrilo

A partir de 5-etil-6-metil-1-oxi-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)nicotinonitrilo con anhídrido trifluoroacético en diclorometano sometido a reflujo en forma de aceite de color marrón claro, MS [M+H]<sup>+</sup> = 308, ver ejemplo  
15 130

Ejemplo 130

Ácido trifluoro-acético-5-ciano-3-etil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-piridin-2-ilmetil éster

Una solución de 0,30 g (0,98 mmol) de 5-etil-6-metil-1-oxi-  
20 2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-nicotinonitrilo y 3,0 g (14,2 mmol) de anhídrido trifluoroacético en 3,0 ml de diclorometano se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción entonces se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando una mezcla 99:1  
25 v/v de diclorometano y metanol como eluyente. Así, se obtuvo 0,32 g (0,80 mmol), 82 %, ácido trifluoro-acético-5-ciano-3-etil-6-(1,2,4,5-tetra-hidro-benzo[d]azepin-3-il)-piridin-2-ilmetil éster en forma de aceite amarillo, MS

[M+H]<sup>+</sup> = 404, y 0,053 g (0,17 mmol), 18 %, 5-etil-6-hidroximetil-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo-[d]azepin-3-il)-nicotinonitrilo en forma de aceite de color marrón pálido, MS [M+H]<sup>+</sup> = 308

5 Preparación de 5-etil-6-metil-1-oxi-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-nicotinonitrilo

El 5-etil-6-metil-1-oxi-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]-azepin-3-il)-nicotinonitrilo utilizado anteriormente se preparó por la siguiente secuencia de reacción 1) tratamiento de 2-cloro-5-etil-6-metil-nicotinonitrilo [J Med Chem (1992), 35(21), 3784-91] con peróxido de hidrógeno en ácido trifluoro-acético sometido a reflujo para rendir 2-cloro-5-etil-6-metil-1-oxi-nicotino-nitrilo, 11) tratamiento de 2-cloro-5-etil-6-metil-1-oxi-nicotinonitrilo de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4 con hidroccloruro de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] en N,N-dimetilformamida en presencia de N-etil-N,N-diisopropilamina a temperatura ambiente para rendir 5-etil-6-metil-1-oxi-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-nicotinonitrilo en forma de sólido amarillo, p f 162-166 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 307

Ejemplo 131

3-(6-Etoxi-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il)-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

25 A partir de 6-(7-fluoro-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona (ejemplo 123) con yodoetano y carbonato potásico en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente en forma de sólido amorfo de color

amarillo pálido, MS  $[M+H]^+$ -347, ver ejemplo 132

#### Ejemplo 132

3-Etil-6-(7-fluoro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona

5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, la 6-(7-fluoro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona (ejemplo 123) se trató con yodoetano en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir 3-etil-6-(7-  
10 fluoro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona en forma de aceite amarillo, MS  $[M+H]^+$  = 347, y 3-(6-etoxi-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il)-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]-azepina en forma de sólido amorfo de color amarillo pálido, MS  $[M+H] = 347$

#### 15 Ejemplo 133

1-Alil-6-oxo-2-(2-fenoxi-etilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]-azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

Una suspensión de 0,100 g (0,311 mmol) de 1-alil-2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-  
20 pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 109), 0,0738 g (0,367 mmol) de bromuro de 2-fenoxietilo y 0,0887 g (0,662 mmol) de carbonato de potasio en 1,0 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción entonces se vertió sobre 30 ml de hielo-agua,  
25 se acidificó con cloruro de hidrógeno 1 N y se extrajo 3 veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases combinadas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo se cromatogra-

fió sobre gel de sílice utilizando una mezcla 1:1 v/v de diclorometano y acetato de etilo como eluyente y entonces se cristalizó a partir de éter. Así se obtuvo 0,063 g (0,143 mmol), 46 %, 1-alil-6-oxo-2-(2-fenoxi-etilamino)-4-  
5 5-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 157-160 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 442

#### Ejemplo 134

6-Oxo-2-(2-fenoxi-etilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
10 azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo  
0,0065 g (0,283 mmol) de borohidruro de litio se añadieron a una suspensión de 0,050 g (0,113 mmol) de 1-alil-6-oxo-2-(2-fenoxi-etilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo  
15 133), 0,0005 g (0,0023 mmol) de acetato de paladio (II) y 0,0012 g (0,0045 mmol) de trifenilfosfina en 2,0 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Entonces se trataron con unas pocas gotas de acetona, se vertió sobre 30 ml de hielo-agua  
20 y se extrajo 3 veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases combinadas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida. El residuo formado entonces se cromatografió sobre gel de sílice utilizando una mezcla 95:5 v/v de diclorometano y metanol como eluyente y se cristalizó a partir de acetato de etilo/éter. Así se obtuvo 0,028 g (0,070 mmol), 62 %, 6-oxo-2-(2-fenoxi-etilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de

sólido beige, p f >200 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 402

#### Ejemplo 135

4-Aliloxi-2-dialilamino-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, el 2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo [ejemplo 13 b)] se trató con 3-bromo-1-propeno en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir 4-aliloxi-2-dialilamino-6-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]aze-pin-3-il)-  
10 pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 125,9-130,0 °C, MS [M+H] = 402

#### Ejemplo 136

(S)-1-(2,2)-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-2-metil-6-oxo-4-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) con (R)-(-)-2,2-dimetil-4-(hidroximetil)-1,3-dioxolano-p-toluen-sulfonato y carbonato potásico en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente en forma de sólido incoloro, p f 166,2-168,3 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 395, ver ejemplo  
20 137

#### Ejemplo 137

(R)-4-(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,

2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
 1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) se trata-  
 ron con (R)-(-)-2,2-dimetil-4-(hidroximetil)-1,3-dio-  
 xolano-p-toluen-sulfonato en N,N-dimetilformamida en pre-  
 5 sencia de carbonato potásico para rendir (R)-4-(2,2-  
 dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-2-metil-6-(1,2,4,5-tetra-  
 hidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbo-nitrilo en  
 forma de sólido incoloro, p f 109,8-111,5 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>=  
 395, y (S)-1-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-2-metil-  
 10 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihí-  
 dropirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro,  
 p f 166,2-168,3 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 395

#### Ejemplo 138

N-[1-Alil-5-ciano-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]aze-  
 15 pin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-2-il]-formamida

A partir de 1-alil-2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetra-hidro-  
 benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboni-trilo  
 (ejemplo 109) y carbonato potásico en N,N-dimetilformamida  
 a 130 °C en forma de sólido amorfo amarillo, MS [M]<sup>+</sup> = 349,  
 20 ver ejemplo 139

#### Ejemplo 139

2-Amino-6-oxo-1-[Z]-propenil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

El calentamiento de 1-alil-2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-  
 25 tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-  
 carbonitrilo (ejemplo 109) en presencia de carbonato potá-  
 sico en N,N-dimetilformamida a 130 °C rindió N-[1-alil-5-  
 ciano-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-

dihidro-pirimidin-2-il]-formamida en forma de sólido amorfo  
amarillo, MS  $[M]^+ = 349$ , y 2-amino-6-oxo-1-[Z]-propenil-4-  
(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-piri-  
midin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f >200  
5 °C, MS  $[M+H]^+ = 322$

#### Ejemplo 140

1-Alil-6-oxo-2-(3-fenoxi-propilamino)-4-1,2,4,5-tetrahidro-  
benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo  
10 133, 1-alil-2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo  
109) se trató con bromuro de 3-fenoxipropilo en N,N-  
dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a tem-  
peratura ambiente para rendir 1-alil-6-oxo-2-(3-fenoxi-  
15 propilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido  
incoloro, p f 157-159 °C, MS  $[M+H]^+ = 456$

#### Ejemplo 141

6-Oxo-2-(3-fenoxi-propilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
20 [d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo  
134, 1-alil-6-oxo-2-(3-fenoxi-propilamino)-4-(1,2,4,5-  
tetra-hidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-  
carbonitrilo (ejemplo 140) se trató con borohidruro de li-  
25 tio, acetato de paladio (II) y trifenilfosfina en tetrahi-  
drofurano para rendir 6-oxo-2-(3-fenoxi-propilamino)-4-  
(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-piri-  
midin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 175-

180 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 416

#### Ejemplo 142

4-Aliloxi-2-(3-fenoxi-propilamino)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)pirimidin-5-carbonitrilo

5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 133, 4-aliloxi-2-amino-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 111) se trató con bromuro de 3-fenoxipropilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a 130 °C para rendir 4-  
10 aliloxi-2-(3-fenoxi-propilamino)-6(1,2,4,5-tetrahydro-benzo [d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 456

#### Ejemplo 143

4-aliloxi-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo

15 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 133, 4-aliloxi-2-amino-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 111) se trató con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en  
20 N,N-dimetilformamida en presencia de hidruro sódico a temperatura ambiente para rendir 4-aliloxi-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 404

25 

#### Ejemplo 144

(S)-1-2,3-Dihidroxi-propil)-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 70, (S)-1-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 136) se trató con  
 5 cloruro de hidrógeno 1,5 N en metanol a temperatura ambiente para rendir (S)-1-(2,3-dihidroxi-propil)-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup> = 355

10

**Ejemplo 145**

(R)-4-(2,3-Dihidroxi-propoxi)-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

15

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 70, (R)-4-(2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-ilmetoxi)-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 137) se trató con cloruro de hidrógeno 1,5N en metanol a temperatura ambiente para rendir (R)-4-(2,3-dihidroxi-propoxi)-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de  
 20 sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup> = 355

**Ejemplo 146**

1-Alil-2-(cianometil-amino)-6-oxo-4-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

25

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, el 1-alil-2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 109) se trató con bromoacetonitrilo en N,N-dimetilformamida en presencia de hidruro sódico a temperatura ambiente para

rendir 1-alil-2-(cianometil-amino)-6-oxo-4(1,2,4,5-tetra-  
hidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carboni-  
trilo en forma de sólido incoloro, p f 198-203 °C, MS  
[M+H]<sup>+</sup> = 361

5

## Ejemplo 147

4-Amino-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-  
il)-pirimidin-5-carbonitrilo

a) De forma análoga al procedimiento descrito en el  
ejemplo 13 a) el [bis(metiltio)metilen]propanodinitrilo se  
10 trató con hidrocloreuro de 2,3,4,5-tetrahidro-1H--  
benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83]  
en dimetilsulfóxido en presencia de carbonato potásico a 80  
°C para rendir 2[metilsulfanil-(1,2,4,5-tetrahidro-  
benzo[d]azepin-3-il)-metilen]-malononitrilo en forma de  
15 sólido amarillento, p f 129-132,5 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 270 ,

b) De forma análoga al procedimiento descrito en el  
ejemplo 13 b) 2-[metilsulfanil-(1,2,4,5tetrahidro-  
benzo[d]azepin-3-il)-metilen]-malononitrilo se trató con  
hidrocloreuro de acetamida y 1,8-diazabíciclo[5,4,0]undec-  
20 7-eno en N,N-dimetilformamida a 100 °C para rendir 4-amino-  
2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimi-  
din-5-carbonitrilo en forma de sólido de color amarillo  
pálido, p f >200 °C, MS [M+H] = 280

## Ejemplo 148

25 2-Metil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,  
2-trifluoro-etilamino)pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo  
133, 4-amino-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-

-112-

3-11)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 147) se trató con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en N,N-dimetilformamida en presencia de hidruro sódico a 60 °C para rendir 2-metil-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-11)-6-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-pirimidin-5-carbonitrilo, en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H] = 362

## Ejemplo 149

4-Cloro-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 46 a) 4,6-dicloro-2-metilsulfanil-pirimidin-5-carbonitrilo [J Heterocycl Chem (1971), 8, 445-453] se trató con hidrocloreuro de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a 50 °C para rendir 4-cloro-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 144-150 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 331

## Ejemplo 150

3-[2-Etil-5-nitro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-4-11]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzol[d]azepina

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 99 3-[2-metil-5-nitro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-4-11]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (ejemplo 119) se trató con litio-bis-(trimetilsilil)amida y yoduro de metilo en tetrahydrofurano entre -70 °C y temperatura ambiente para rendir 3-[2-etil-5-nitro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-4-11]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]aze-pina en

forma de aceite incoloro, MS  $[M+H]^+ = 397$

**Ejemplo 151**

1-Alil-6-oxo-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-4-(1,2,4,5-tetra-  
hidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbo-  
nitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 133, 1-alil-2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 109) se trató con hidrocloreuro de 3-(clorometil)piridina e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente para rendir 1-alil-6-oxo-2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amarillento, p f >200 °C, MS  $[M+H]^+ = 413$

**Ejemplo 152**

1-Alil-2-(2-etoxi-etilamino)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-  
benzo [d] azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 133, 1-alil-2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 109) se trató con metanosulfonato de 2-etoxietilo y carbonato potásico en N,N-dimetilformamida a 100 °C para rendir 1-alil-2-(2-etoxi-etilamino)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo amarillento, MS  $[M+H]^+ = 394$

**Ejemplo 153**

2-(Cianometil-amino)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 134, 1-allyl-2-(cianometil-amino)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 146) se trató con borohidruro de litio, acetato de paladio (II) y trifenilfosfina en tetrahidrofurano a temperatura ambiente para rendir 2-(cianometil-amino)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido de marrón, p f >200 °C, MS [M+H] = 321

10

## Ejemplo 154

N-[5-ciano-1-etil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihidro-pirimidin-2-yl]-formamida

15

Una suspensión de 0,104 g (0,336 mmol) de 2-amino-1-etil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 30), 0,6 ml de etilformiato y 0,093g (0,67 mmol) de carbonato potásico en 1,2 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a 120 °C durante 30 horas. La mezcla de reacción entonces se vertió sobre 30 ml de hielo/solución 1N de cloruro de hidrógeno y se filtró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando una mezcla 1:1 v/v de diclorometano y acetato de etilo como eluyente y se cristalizó a partir de éter. Así se obtuvo 0,038 g (0,113 mmol), 33,5%, N-[5-ciano-1-etil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihidro-pirimidin-2-yl]-formamida en forma de sólido incoloro, p f >200 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 338

25

## Ejemplo 155

4-(2-Hidroxí-etilamino)-2-metilsulfanil-6-1,2,4,5-tetra-  
hidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48

5 4-cloro-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]aze-  
 pin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 149) se trata-  
 ron con etanolamina en etanol a 80 °C para rendir 4-(2-  
 hidroxí-etilamino)-2-metilsulfanil-6-1,2,4,5-tetrahi-dro-  
 benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de  
 10 espuma incolora, MS [M+H]<sup>+</sup>= 356

## Ejemplo 156

4-(3-Imidazol-1-il-propilamino)-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-  
tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carboni-trilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48

15 4-cloro-2-metilsulfanil-6(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]aze-  
 pin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 149) se trató  
 con 1-(3-aminopropil)-imidazol en dioxano en presencia de  
 carbonato potásico a 90 °C para rendir 4-(3-imidazol-1-il-  
 propilamino)-2-metilsulfanil-6(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
 20 azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido  
 incoloro, p f 131,0-133,5 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 420

## Ejemplo 157

Hidrocioruro de 5-metilsulfanil-7-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
[d]azepin-3-il)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin-8-car-  
 25 bonitrilo

Una solución de 0,160 g (0,41 mmol) de 4-(2-hidroxí-  
 etilamino)-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetra-hidro-benzo[d]  
 azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 155) y 0,5

ml (6,8 mmol) de cloruro de tionilo en 5,0 ml de cloroformo se agitó a 90 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción entonces se evaporó a presión reducida, se resuspendió en diclorometano y los cristales no solubles se filtraron. Así se obtuvo 0,050 g (0,134 mmol), 33%, de hidrocioruro de 5-metilsulfanil-7-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin-8-carbonitrilo en forma de sólido amarillo, p f >200 °C, MS [M+H] = 374

## Ejemplo 158

10 3-(2-Metil-5-nitro-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-  
2,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-1-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4 6-bromo-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona (ver ejemplo 66) se trató con hidrocioruro de 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[d] azepin-1-ona (11) [J Chem Soc, Perkin Trans 1 (1975), (7), 622-6] en N,N-dimetilformamida en presencia de N-aetildisopropilamina a temperatura ambiente para rendir 3-(2-metil-5-nitro-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-1-ona en forma de sólido amorfo de color amarillo pálido, MS [M+H]<sup>+</sup> = 315

## Ejemplo 159

[rac]-6-(1-Hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4 (6-bromo-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona (ver ejemplo 66) se trató con [rac]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ol [J Chem Soc, Perkin Trans 1 (1975), (7), 622-6] en N,N-dimetilformamida en presencia de N-

-117-

aetildisopropilamina a temperatura ambiente para rendir [rac]-6-(1-hidroxí-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona en forma de sólido de color amarillo claro, p f >200 °C, MS [M-H]<sup>-</sup> = 315

5 Ejemplo 160

2-Metilsulfanil-4-(3-piridin-2-il-propoxi)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 47

a) 4-cloro-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 149) se trataron con 3-(3-piridil)-1-propanol en tetrahidrofurano en presencia de hidruro de sodio a temperatura ambiente para rendir 2-metilsulfanil-4-(3-piridin-2-il-propoxi)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de aceite de color marrón claro, MS [M+H]<sup>+</sup> = 432

Ejemplo 161

2-Metilsulfanil-4-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi]-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 47 a) 4-cloro-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 149) se trató con 1-(2-hidroxietil)-2-pirrolidona en tetrahidrofurano en presencia de hidruro sódico a temperatura ambiente para rendir 2-metilsulfanil-4-[2-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-etoxi]-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 126-128,5 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 424

Ejemplo 162

4-(4-Metil-pentiloxi)-2-metilsulfanil-6-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 47

- 5 a) 4-cloro-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 149) se trató con 4-metil-1-pentanol en tetrahydrofurano en presencia de hidruro sódico a temperatura ambiente para rendir 4-(4-metil-pentiloxi)-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de  
10 aceite incoloro, MS  $[M+H]^+ = 397$

Ejemplo 163

2-Metilsulfanil-4-(2-morfolin-4-il-etoxi)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

- 15 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 47  
a) 4-cloro-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]aze-pin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 149) se trató con 4-(2-hidroxietil)-morfolina en tetrahydrofurano en presencia de hidruro sódico a temperatura ambiente para  
20 rendir 2-metilsulfanil-4-(2-morfolin-4-iletoxi)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de aceite incoloro, MS  $[M+H]^+ = 426$

Ejemplo 164

4-Amino-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]aze-pin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

- 25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48  
4-cloro-2-metilsulfanil-6-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]aze-pin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 149) se trata-

ron con amoníaco acuoso a temperatura ambiente para rendir 4-amino-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo [d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f >200 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 312

5 Ejemplo 165

4-Aliloxi-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d] azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 47

a) 4-cloro-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d] azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 149) se trató con alilalcohol en tetrahidrofurano en presencia de hidruro sódico a temperatura ambiente para rendir 4-aliloxi-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 102,6-104,8 °C, MS [M+H] = 353

Ejemplo 166

2-Metilsulfanil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 47

a) 4-cloro-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d] azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 149) se trató con trifluoroetanol en tetrahidrofurano en presencia de hidruro sódico a temperatura ambiente para rendir 2-metilsulfanil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 107,9- 110,5 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 395

## Ejemplo 167

2-Metilsulfanil-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48  
 5 4-cloro-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]-  
 azepin-3-,il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 149) se  
 trató con aminoetil-morfolina en dioxano en presencia de  
 carbonato potásico a 90 °C para rendir 2-metilsulfanil-4-  
 (2-morfolin-4-il-etilamino)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]  
 10 azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido  
 amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 425

## Ejemplo 168

4-(2-Metoxi-etoxi)-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

15 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 47  
 a) 4-cloro-2-metilsulfanil-6(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]  
 azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 149) se tra-  
 tó con dietilen-glicol-monometiléter en tetrahydrofurano en  
 presencia de hidruro sódico a temperatura ambiente para  
 20 rendir 4-(2-metoxi-etoxi)-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-  
 tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbo-nitrilo  
 en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 371

## Ejemplo 169

[rac]-3-(6-Etoxi-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-1-ol

A partir de [rac]-6-(1-hidroxí-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]  
 azepin-3-il)-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona (ejemplo  
 159) y yodoetano, carbonato potásico en N,N-

dimetilformamida a temperatura ambiente en forma de aceite de color amarillo pálido, MS  $[M+H]^+ = 345$ , ver ejemplo 170

Ejemplo 170

[rac]-3-Etil-6-(1-Hidroxí-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, el [rac]-6-(1-hidroxí-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona (ejemplo 159) se trató con yodoetano en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir [rac]-3-etil-6-(1-hidroxí-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona en forma de sólido amorfo amarillo, MS  $[M+H]^+ = 345$ , y [rac]-3-(6-etoxí-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-ol en forma de aceite de color amarillo pálido, MS  $[M+H]^+ = 345$

Ejemplo 171

4-Cloro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etoxí)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 47 a) 4-cloro-2-metanosulfonil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo se trató con 2,2,2-trifluoroetanol en tetrahidrofurano en presencia de hidruro sódico a temperatura ambiente para rendir 4-cloro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-(2,2,2-trifluoro-etoxí)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 165-167 °C, MS  $[M+H]^+ = 383$

Preparación de 4-cloro-2-metanosulfonil-6-(1,2,4,5-tetra-

127

hidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

La oxidación de 4-cloro-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetra-  
hidro-benzo[d]azepin-3-il)pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo  
149) con ácido m-cloroperbenzóico en diclorometano a tempe-  
5 ratura ambiente rindió 4-cloro-2-metanosulfonil-6-(1,2,4,5-  
tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en  
forma de sólido incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup> = 363

Ejemplo 172

10 2-(3-Fenoxi-propoxi)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-  
3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 47  
a) 2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-  
3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo se  
trató con 3-fenoxipropanol en tetrahidrofurano en presencia  
15 de hidruro sódico a temperatura ambiente para rendir 2-(3-  
fenoxi-propoxi)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma  
de aceite incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup> = 499

20 Preparación de 2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-  
carbonitrilo

La oxidación de 2-metilsulfanil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-car-  
bonitrilo (ejemplo 166) con ácido m-cloroperbenzóico en  
25 diclorometano a temperatura ambiente rindió 2-  
metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma  
de sólido incoloro, p f 166-169 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 427

## Ejemplo 173

2-(3-Piridin-2-il-propoxi)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 47  
 a) 2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 172) se trató con 3-(3-piridil)-1-propanol en tetrahidrofurano en presencia de hidruro sódico a temperatura  
 10 ambiente para rendir 2-(3-piridin-2-il-propoxi)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de aceite incoloro, MS  
 [M+H]<sup>+</sup> = 484

## Ejemplo 174

- 15 2-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

- De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48  
 2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo  
 20 (ejemplo 172) se trató con 4-(3-aminopropil)-morfolina en tetrahidrofurano a 50 °C para rendir 2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma  
 25 de aceite incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup> = 491

## Ejemplo 175

5-Metilsulfanil-7-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-[1,2,4] triazol[4,3-c]pirimidin-8-carbonitrilo

0,30 g (0,83 mmol) de 4-hidrazin-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo se resuspendieron en 1,0 ml de ortoformiato de trietilo y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 24 horas

5 Posteriormente, se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla 95:5 v/v de diclorometano y metanol como eluyente para rendir 0,183 g (0,54 mmol), 66 %, de 5-metilsulfanil-7-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-[1,2,4] triazol [4,3-c] pirimidin-8-carbonitrilo en forma de sólido de color marrón pálido, p f >200 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 336

**Preparación de 4-hidrazin-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo**

15 El 4-cloro-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 149) e hidrazina hidratada se calentaron en una mezcla de dioxano y agua a 100 °C para rendir 4-hidrazin-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido naranja, p f >200 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 327

#### Ejemplo 176

2-Metil-4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

25 3,0 ml de tetrafluoroetileno se condensaron a -180 °C en una mezcla de 0,20 g (0,71 mmol) de 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) y 0,037 g (0,86 mmol) de

una dispersión de hidruro sódico (55% en aceite mineral) en 2,0 ml de N,N-dimetilformamida y la mezcla de reacción entonces se calentó en un autoclave a 120 °C durante 16 horas. Posteriormente, se vertió sobre 50 ml de una mezcla de hielo/ HCl 1N y se extrajo tres veces con 50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron a presión reducida y se secaron a gran vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo como eluyente para rendir 0,025 g (0,066 mmol), 9,3%, de 2-metil-4-(1,1,2,2-tetra-fluoro-etoxi)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo amarillo, MS [M+H]<sup>+</sup>= 381

15 **Ejemplo 177**

1-Dimetilamino-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 17, el Z y/o E éster etílico del ácido 2-ciano-3-metilsulfanil-3-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-acrílico

[ejemplo 13 a)] se trató con acetamida dimetilhidrazona [J Heterocycl Chem 18, 319 (1981)] y 1,8-diaza-biciclo[5,4,0]undec-7-eno en N,N-dimetilformamida a 100 °C para rendir 1-dimetilamino-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 134,4-136,3 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 324

## Ejemplo 178

4-Fluoro-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-  
11)-pirimidin-5-carbonitrilo

3,0 ml de tetrafluoroetileno se condensaron a -180 °C en  
5 una mezcla de 0,40 g (1,42 mmol) de 2-metil-6-oxo-4-  
(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-1,6-dihidro-pirimi-  
din-5-carbonitrilo (ejemplo 17) y 0,296 g (2,14 mmol) de  
carbonato potásico en 3,0 ml de N,N-dimetilformamida y la  
mezcla de reacción entonces se calentó en un autoclave a  
10 100 °C durante 72 horas. Posteriormente, se vertió sobre 50  
ml de una mezcla hielo/ HCl 1N y se extrajo tres veces con  
50 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se  
lavaron dos veces con 50 ml de agua, se secaron sobre sul-  
fato de magnesio, se evaporaron a presión reducida y se  
15 secaron a alto vacío. El producto crudo así obtenido se  
purificó en cromatografía en gel de sílice utilizando di-  
clorometano como eluyente para rendir 0,097 g (0,034 mmol),  
2,4 %, de 4-fluoro-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-11)pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido  
20 amorfo amarillento) MS [M] = 282

## Ejemplo 179

2-Ciclopropil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-6-  
(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 2-ciclopropil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
25 [d]azepin-3-11)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejem-  
plo 18) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo  
en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico  
en forma de sólido incoloro, p f 116,5-118 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>=

389, ver ejemplo 180

#### Ejemplo 180

2-Ciclopropil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-  
11)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbo-  
nitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
2-ciclopropil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-  
3-11)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 18) se  
trató con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo  
en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico  
para rendir 2-ciclopropil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-  
benzo[d]azepin-3-11)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,6-dihidro-  
pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f  
176-179,5 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 389, y 2-ciclopropil-4-(1,2,4,5-  
tetrahydro-benzo[d]azepin-3-11)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-  
pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f  
116,5-118 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 389

#### Ejemplo 181

2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo  
[d]azepin-3-11)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-  
carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48  
2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-  
11)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo  
(ejemplo 172) se trató con 2-morfolin-4-il-etilamina en  
tetrahidrofurano a 80 °C para rendir 2-(2-morfolin-4-il-  
etilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-11)-6-(2,  
2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de

sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 477

Ejemplo 182

2-Oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,2-dihidro-pirimidin-5-carbo-nitrilo

5 0,050 g (0,12 mmol) de 2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-  
pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 172) se disolvieron en  
3,0 ml de dioxano, se trataron con 0,04 ml de una solución  
acuosa 6M de hidróxido de potasio y la mezcla de reacción  
10 se agitó a 80 °C durante 16 horas Posteriormente, se eva-  
poraron a presión reducida, se añadieron 50 ml de agua y la  
mezcla se extrajo tres veces con 50 ml de diclorometano  
Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50  
ml de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se evapo-  
15 raron a presión reducida y se secaron a alto vacío El re-  
siduo obtenido se cristalizó a partir de diclorometano para  
rendir 0,030 g (0,082 mmol), 69 %, de 2-oxo-4-(1,2,4,5-te-  
trahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-  
1,2-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido  
20 incoloro, p f 196-198 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 365

Ejemplo 183

6-Oxo-2-propil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

25 A partir de 6-oxo-2-propil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 23) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico en

forma de sólido incoloro, p f 165-167 °C MS [M+H]<sup>+</sup>= 391,  
ver ejemplo 184

#### Ejemplo 184

2-Propil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, el 6-oxo-2-propil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 23) se trató con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir 6-oxo-2-propil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 165-167 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 391, y 2-propil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 104-106 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 391

#### Ejemplo 185

[rac]-Ácido acético 3-(1-etil-2-metil-5-nitro-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il éster

El tratamiento de [rac]-3-etil-6-(1-hidroxí-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-2-metil-5-nitro-3H-pirimidin-4-ona (ejemplo 170) con anhídrido acético y trietilamina en diclorometano a temperatura ambiente rindió [rac]-ácido acético 3-(1-etil-2-metil-5-nitro-6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-1-il éster en forma de espuma de color amarillo pálido, MS [M+H]<sup>+</sup>=

387

## Ejemplo 186

3-(3-Hidroxipropil)-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

5 A partir de 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-ol (ejemplo 1) y 3-cloro-1-propanol, yoduro de potasio, carbonato potásico en N,N-dimetilformamida a 50 °C en forma de aceite amarillo, MS [M+H]<sup>+</sup> = 359, ver ejemplo 187

10

## Ejemplo 187

3-[2-Metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-iloxil]propan-1-ol

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
 15 pirimidin-4-ol (ejemplo 1) se trató con 3-cloro-1-propanol, yoduro de potasio y carbonato potásico en N,N-dimetilformamida a 50 °C para rendir 3-[2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-iloxil]-propan-1-ol en forma de aceite amarillo, MS [M+H]<sup>+</sup> = 359, y  
 20 3-(3-hidroxipropil)-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de aceite amarillo, MS [M+H]<sup>+</sup> = 359

## Ejemplo 188

2-(2-Morfolin-4-il-etoxi)-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48 4-cloro-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-ben-

zo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo se trató con 4-(2-aminoetil)-morfolina en dioxano a 80 °C durante 15 horas para rendir 2(2-morfolin-4-il-etoxi)-4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-6-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo naranja, MS [M+H]<sup>+</sup>= 508

**Preparación de 4-cloro-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-6-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo**

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 47 a) 4-cloro-2-metanosulfonil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 171) se trató con 4-(2-hidroxi-etil)-morfolina en tetrahydrofurano en presencia de hidruro sódico a 40 °C para rendir 4-cloro-2-(2-morfolin-4-il-etoxi)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 414

#### Ejemplo 189

2-[2-(Piridin-2-iloxi)-etilamino]-4-(1,2,4,5-tetra-hidro-benzo-[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48 2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 172) se trató con 2-(piridin-2-iloxi)-etilamina en dioxano a 80 °C para rendir 2-[2-(piridin-2-iloxi)-etilamino]-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 485

## Ejemplo 190

2-(2-Hidroxí-etilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48  
2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo  
(ejemplo 172) se trató con etanolamina en dioxano a 80 °C  
para rendir 2-(2hidroxí-etilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-  
10 benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>  
= 408

## Ejemplo 191

(3-Imidazol-1-il-propilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

- De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48  
2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo  
20 (ejemplo 172) se trató con 1-(3-aminopropil)-imidazol en dioxano a 80 °C para rendir (3-imidazol-1-il-propilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 472

## 25 Ejemplo 192

5-Metilsulfanil-7-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-imidazo[1,2-c]pirimidina-8-carbonitrilo

Una suspensión de 0,120 g (0,27 mmol) de 4-amino-2-

metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il) -  
pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 164) en 0,390 ml (2,7  
mmol) de una solución de cloroacetaldehído (45% en agua)  
se agitó a 80 °C durante 2 horas La mezcla de reacción  
5 entonces se evaporó a presión reducida, se resuspendió en  
una mezcla de éter y hexano y los cristales no solubles se  
filtraron El residuo obtenido también se purificó en cro-  
matografía en gel de sílice utilizando una mezcla 95 5 v/v  
de diclorometano y metanol como eluyente para rendir 0,065  
10 g (0,194 mmol), 72,3 %, de 5-metilsulfanil-7(1,2,4,5-  
tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-imidazo [1,2-c]pirimidin-8-  
carbonitrilo en forma de sólido amorfo de color marrón  
pálido, MS [M+H]<sup>+</sup>= 336

Ejemplo 193

15 3-[2-Metil-5-nitro-6-(3-fenil-propoxi)-pirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

A partir de 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-il)-pirimidin-4-ol (ejemplo 1) con 3-cloro-1-  
fenil-propano en N,N-dimetilformamida en presencia de car-  
20 bonato potásico a 80 °C en forma de aceite de color amari-  
llo pálido, MS [M+H]<sup>+</sup> = 419, ver ejemplo 194

Ejemplo 194

2-Metil-5-nitro-3-(3-fenil-propil)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3  
2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
pirimidin-4-ol (ejemplo 1) se trató con 3-cloro-1-fenil-  
propano en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato

potásico 80 °C para rendir 2-metil-5-nitro-3-(3-fenil-propil)-6-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de aceite amarillo, MS  $[M+H]^+ = 419$ , y 3-[2-metil-5-nitro-6-(3-fenil-propoxi)-pirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de aceite de color amarillo pálido, MS  $[M+H]^+ = 419$

## Ejemplo 195

(2-Pirrolidin-1-il-etilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48 2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 172) se trató con N-(2-aminoetil)-pirrolidina en dioxano a 80 °C para rendir (2-pirrolidin-1-il-etilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo de color amarillo pálido, MS  $[M+H]^+ = 461$

## Ejemplo 196

2-Metil-5-nitro-3-(3-piridin-3-il-propil)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

A partir de 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-ol (ejemplo 1) con ácido toluen-4-sulfónico 3-(3-piridil)-propil éster en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a 120 °C en forma de aceite amarillo, MS  $[M+H]^+ = 420$ , ver ejemplo 197

## Ejemplo 197

3-[2-Metil-5-nitro-6-(3-piridin-3-il-propoxi)-pirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
5 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
pirimidin-4-ol (ejemplo 1) se trató con ácido toluen-4-  
sulfónico 3-(3-piridil)-propil éster en N,N-dimetilfor-  
mamida en presencia de carbonato potásico a 120 °C para  
10 rendir 3-[2-metil-5-nitro-6-(3-piridin-3-il-propoxi)-piri-  
midin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]aze-pina en forma  
de aceite amarillo, MS  $[M+H]^+ = 420$ , y 2-metil-5-nitro-3-(3-  
piridin-3-il-propil)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-  
3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de aceite amarillo, MS  
15  $[M+H]^+ = 420$

## Ejemplo 198

3-(6-cloro-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetra-  
hidro-1H-benzo[d]azepina

0,266 g (1,25 mmol) de pentacloruro de fósforo se añadieron  
a una suspensión de 0,30 g (1,0 mmol) de 2-metil-5-nitro-6-  
20 (1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)pirimidin-4-ol  
(ejemplo 1) en 0,66 g (5,0 mmol) de N-etildisopropilamina  
bajo argón a 0° C Entonces, 0,63 g (4,0 mmol) de oxicloru-  
ro de fósforo se añadieron y la mezcla de reacción se agitó  
a 100 °C durante 3 h Entonces se vertió sobre 50 ml de una  
25 mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 100 ml de  
diclorometano Las fases orgánicas combinadas se lavaron  
dos veces con 50 ml de agua, se secaron sobre sulfato de  
magnesio, se evaporaron a presión reducida y se secaron a

alto vacío El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 1 1 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente para rendir 0,161 g (0,505 mmol), 50,5 %, de 3-(6-cloro-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de sólido de color marrón pálido, p f 161-165 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 319

#### Ejemplo 199

##### 1-Hidroxí-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzoflaze- pin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

Una suspensión de 0,30 g (1,07 mmol) de 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) en 10 ml de hexametildisilazano y 3,0 ml de trimetilclorosilano se calentó a reflujo durante 3 horas La solución formada entonces se evaporó a presión reducida El residuo se disolvió en 10 ml de diclorometano y se trató con 0,93 g (2,14 mmol) de complejo oxodiperoximolibdeno (piridina) (HMPA) [J Org Chem 43 (1978), 188196] y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas Entonces, se añadieron 0,63 g (2,14 mmol) de ácidoetilendiamina-tetra acético y 8,4 ml de una solución de hidróxido sódico y se agitó de forma continua durante 30 minutos Entonces la fase acuosa se ajustó a pH 7 con una solución de cloruro de hidrógeno, y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con 50 ml de diclorometano Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron a presión reducida y se secaron a

alto vacío El producto crudo así obtenido se cristalizó a partir de éter para rendir 0,115 g (0,388 mmol), 36,3 %, de 1-hidroxí-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-1,6-dihidro-pirimidín-5-carbonitrilo en forma de sólido amarillento, p f 168,5-172 °C, MS [M+H] = 297

#### Ejemplo 200

##### 1-Amino-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-1,6-dihidro-pirimidín-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-1,6-dihidro-pirimidín-5-carbonitrilo (ejemplo 17) se trató con O-mesitilensulfonilhidroxilamina [Synthesis 1972, 140] en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir 1-amino-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-1,6-dihidropirimidín-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 137-142 °C, MS [M+H] = 296

#### Ejemplo 201

##### 2-(4-Etil-piperazín-1-il)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidín-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48 2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidín-5-carbonitrilo (ejemplo 172) se trató con etil-piperazina en dioxano a 80 °C para rendir 2-(4-etil-piperazín-1-il)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro etoxi)-pirimidín-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo de color ama-

rillo pálido, MS [M+H]<sup>+</sup>= 461

Ejemplo 202

3-(3-Imidazol-1-il-propil)-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-  
tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

5 Una solución de 0,437 g (1,0 mmol) de ácido metanosulfónico  
3-[2-metil-5-nitro-6-oxo4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-propil éster [preparado a  
partir de 3-(3-hidroxil-propil)-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-  
tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona (ejemplo  
10 186) y cloruro de metanosulfonilo/trietilamina en dicloro-  
metano, -70 °C a temperatura ambiente], 0,103 g (1,5 mmol)  
de imidazol y 0,396 g (3,0 mmol) de N-etil-  
diisopropilamina en 10,0 ml de N,N-dimetilformamida se agi-  
tó a 80 °C durante 16 horas La mezcla de reacción entonces  
15 se vertió sobre 50 ml de una mezcla de hielo/agua y se ex-  
trajo tres veces con 60 ml de diclorometano Las fases or-  
gánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de agua,  
se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron a pre-  
sión reducida y se secaron a alto vacío El producto crudo  
20 así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de  
sílice utilizando una mezcla 10 0 a 9 1 v/v de diclorometa-  
no y metanol como eluyente para rendir 0,134 g (0,328  
mmol), 33%, 3-(3-imidazol-1-il-propil)-2-metil-5-nitro-6-  
(1,2,4,5-tetrahidro-benzo-[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-  
25 ona en forma de aceite de color amarillo pálido, MS [M-H] =  
407

## Ejemplo 203

2-Metil-3-(3-morfolin-4-il-propil)-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo [d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 202 ácido metanosulfónico 3-[2-metil-5-nitro-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-propil éster (ejemplo 202) se trató con morfolina (exceso) a temperatura ambiente para rendir 2-metil-3-(3-morfolin-4-il-propil)-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de sólido amorfo de color amarillo pálido, MS  $[M+H]^+ = 428$

## Ejemplo 204

2-Metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propil)-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 202 ácido metanosulfónico 3-[2-metil-5-nitro-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-propil éster (ejemplo 202) se trató con 1,2,4-triazol e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente para rendir 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3-(3-[1,2,4]-triazol-1-il-propil)-3H-pirimidin-4-ona en forma de sólido amorfo de color amarillo pálido, MS  $[M+H]^+ = 410$

## Ejemplo 205

25 3-[3-(2-(R)-Hidroximetil-pirrolidin-1-il)-propil]-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo

202 ácido metanosulfónico 3-[2-metil-5-nitro-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-propil éster (ejemplo 202) se trató con (R)-(-)-2-hidroximetil-pirrolidina y N-etil-diisopro-pilamina en tetrahydrofurano sometido a reflujo para rendir 3-[3-(2-(R)-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-propil]-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de aceite de color amarillo pálido, MS  $[M+H]^+ = 442$

#### Ejemplo 206

10 3-[2-Metil-5-nitro-6-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-pirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzol diazepina

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 202 ácido metanosulfónico 3-[2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-iloxi]-propil éster [preparado a partir de 3-[2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)pirimidin-4-iloxi]-propan-1-ol (ejemplo 187) y cloruro de metanosulfonilo/trietilamina en diclorometano, -70 °C a temperatura ambiente] se trató con 1,2,4-triazol y N-etil-diisopropilamina en N,N-dimetilformamida a 50 °C para rendir 3-[2-metil-5-nitro-6-(3-[1,2,4] triazol-1-il-propoxi)-pirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de aceite de color amarillo pálido, MS  $[M-H]^- = 408$

#### Ejemplo 207

25 3-[6-(3-Imidazol-1-il-propoxi)-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 202 ácido metanosulfónico 3-[2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-

tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-iloxi]-propil  
éster (ejemplo 206) se trató con imidazol y N-etil-  
diisopropilamina en N,N-dimetilformamida a 50 °C para ren-  
dir 3-[6-(3-imidazol-1-il-propoxi)-2-metil-5nitro-pirimi-  
5 din-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de  
sólido amorfo de color amarillo pálido, MS [M+H] = 409

## Ejemplo 208

3-[2-Metil-5-nitro-6-(3-piridin-2-il-propoxi)-pirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 47  
a) 3-(6-cloro-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-te-  
trahidro-1H-benzo[d]azepina (ejemplo 198) se trató con 3-  
piridin-2-il-propanol en N,N-dimetilformamida en presencia  
de hidruro sódico a 50 °C para rendir 3-[2-metil-5-nitro-6-  
15 (3-piridin-2-il-propoxi)-pirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-  
1H-benzo[d]azepina en forma de aceite de color marrón cla-  
ro, MS [M+H]<sup>+</sup> = 420

## Ejemplo 209

3-[2-Metil-5-nitro-6-(3-piridin-4-il-propoxi)-pirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina  
20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 47  
a) 3-(6-cloro-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-te-  
trahidro-1H-benzo[d]azepina (ejemplo 198) se trató con 3-  
piridin-4-il-propanol en N,N-dimetilformamida en presencia  
25 de hidruro de sodio a temperatura ambiente para rendir 3-  
[2-metil-5-nitro-6-(3-piridin-4-il-propoxi)-pirimidin-4-  
il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de acei-  
te de color marrón claro, MS [M+H]<sup>+</sup> = 420

## Ejemplo 210

[2-Metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-  
11)-pirimidin-4-11]-(3-morfolin-4-11-propil)-amina

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48

5 3-(6-cloro-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-11)-2,3,4,5-tetra-  
hidro-1H-benzo[d]azepina (ejemplo 198) se trató con 4-(3-  
aminopropil)-morfolina (exceso) a temperatura ambiente para  
rendir [2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]aze-  
pin-3-11)-pirimidin-4-11]-(3-morfolin-4-11-propil)-amina en  
10 forma de aceite amarillo, MS [M+H]<sup>+</sup> = 427

## Ejemplo 211

(3-Imidazol-1-11-propil)-[2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetra-  
hidro-benzo[d]azepin-3-11)-pirimidin-4-11]-amina

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48

15 3-(6-cloro-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-11)-2,3,4,5-tetra-  
hidro-1H-benzo[d]azepina (ejemplo 198) se trató con 1-(3-  
aminopropil)-imidazol (exceso) a temperatura ambiente para  
rendir (3-imidazol-1-11-propil)-[2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,  
5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-pirimidin-4-11]-amina en  
20 forma de aceite amarillo, MS [M+H]<sup>+</sup> = 408

## Ejemplo 212

4-[2-Metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-  
11)-pirimidin-4-11]-aminol-butan-1-ol

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48

25 3-(6-cloro-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-11)-2,3,4,5-tetra-  
hidro-1H-benzo[d]azepina (ejemplo 198) se trató con 4-  
amino-1-butanol (exceso) a temperatura ambiente para rendir  
4-[2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-

11)-pirimidin-4-ila-min]-butan-1-ol en forma de aceite de color amarillo pálido, MS [M-H] = 370

Ejemplo 213

3-[2-Metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-  
5 11)-pirimidin-4-ilaminol-propan-1-ol

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48 3-(6-cloro-2-metil-5-nitropirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetra-  
hidro-1H-benzo[d]azepina (ejemplo 198) se trató con 3-  
amino-1-propanol (exceso) a temperatura ambiente para ren-  
10 dir 3-[2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]aze-  
pin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-propan-1-ol en forma de sólido de color amarillo pálido, p f 104-108 °C, MS [M-H] =  
356

Ejemplo 214

15 2-Metil-1-metilamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 1-amino-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-  
benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo  
(ejemplo 200) y yoduro de etilo, carbonato potásico en N,N-  
20 dimetilformamida en forma de sólido incoloro, p f > 200  
°C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 310, ver ejemplo 215

Ejemplo 215

25 Éster metílico del ácido[5-Ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-  
tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-metil-  
carbámico

Una solución de 0,110 g (0,37 mmol) de 1-amino-2-metil-6-  
oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-  
pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 200), 0,112 ml (4,8 mmol)

de yoduro de etilo y 0,162 g (1,17 mmol) de carbonato potásico en 1,0 ml de N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. La mezcla de reacción entonces se vertió sobre 25 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron a presión reducida y se secaron a alto vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando una mezcla 1:1 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente para rendir 0,034 g (0,094 mmol), 25%, de éster metílico del ácido [5-ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-metil-carbámico en forma de sólido incoloro, p f 120-122,5 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 368, y 0,008 g (0,026 mmol), 7%, de 2-metil-1-metilamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f > 200 °C, MS [M+H] = 310.

#### Ejemplo 216

20 Éster etílico del ácido [5-Ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-etil-carbámico

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 215, 1-amino-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 200) se trató con yodoetano en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir éster etílico del ácido [5-ciano-2-metil-6-oxo-4-

(1,2,4,5-tetrahidro-benzo [d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-etil-carbámico en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 396

#### Ejemplo 217

5 Éster terc-butílico del ácido [5-Ciano-2-metil-6-oxo-4-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-dicarbámico

4,2 mg (0,034 mmol) de 4-dimetilamino piridina se añadieron a una solución de 0,100 g (0,34 mmol) de 1-amino-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 200) y 0,141 mg (0,65 mmol) de diterc-butildicarbonato en 1,5 ml de diclorometano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Entonces se evaporó a presión reducida y se secó a gran vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla 9:1 v/v de diclorometano y dietil éter como eluyente para rendir 0,074 g (0,015 mmol), 44%, de éster terc-butílico del ácido [5-ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-dicarbámico en forma de sólido incoloro, p f 148-150 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 496

#### Ejemplo 218

25 Éster terc-butílico del ácido [5-Ciano-2-metil-6-oxo-4-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-carbámico

670 mg (1,35 mmol) de éster terc-butílico del ácido [5-ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-dicarbámico (ejemplo 217) y 3,5 g

de gel de sílice se resuspendieron en 10 ml de diclorometano y se agitó durante 16 horas. Entonces se transfirió a una columna de cromatografía de gel de sílice y el producto deseado eluido con una mezcla 9:1 v/v de diclorometano y dietil éter dando 0,395 g (1,0 mmol), 74%, de éster terciario del ácido [5-ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-carbámico en forma de sólido incoloro, p f 150-152 °C, MS [M+H] = 396

10

## Ejemplo 219

2-(2-Piridin-3-il-etilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

15

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48 2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 172) se trató con 2-piridin-3-il-etilamina en dioxano a 80 °C para rendir 2-(2-piridin-3-il-etilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo de color amarillo pálido, MS [M+H]<sup>+</sup> = 469

20

## Ejemplo 220

2-Metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

25

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3 1-hidroxi-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo

199) se trató con trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-  
 5 1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f >200 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 379

## Ejemplo 221

1-{3-[2-Metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-propil}-pirrolidin-2-ona

10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48 3-(6-cloro-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (ejemplo 198) se trató con 1-(3-amino-propil)-2-pirrolidinona en tetrahidrofurano a temperatura ambiente para rendir 1-{3-[2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-ilamino]-propil}-pirrolidin-2-ona en forma de aceite de color  
 15 amarillo pálido, MS [M+H]<sup>+</sup>= 425

## Ejemplo 222

3-[3-(3-(R)-Hidroxipirrolidin-1-il)-propil]-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 202 ácido metanosulfónico 3-[2-metil-5-nitro-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-propil éster (ejemplo 202) se trató con (R)-3-hidroxipirrolidina y N-etildisopropil amina en tetrahidrofurano entre temperatura ambiente y reflujo para rendir 3-[3-(3-(R)-hidroxipirrolidin-1-il)-propil]-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

tro-6-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma de aceite de color amarillo pálido, MS [M+H]<sup>+</sup>= 428

Ejemplo 223

5 Éster terc-butílico del ácido N'-[5-Ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo-[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-hidrazinacarboxílico

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) se trató con una mezcla de O-mesitilensulfonilhidroxilamina [Synthesis 1972, 140] y t-butyl N-mesitilenesul-foniloxycarbamato [Synthesis 1972, 140] en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir  
10 junto a 1-amino-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 200) el éster terc-butílico del ácido N'-[5-ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-hidrazinacarboxílico en forma de sólido  
15 incoloro, p f 170-171,5 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 411  
20

Ejemplo 224

1-Metoxi-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3  
25 1-hidroxí-2-metil-6-oxo-4(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 199) se trató con yoduro de metilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico para rendir 1-metoxi-2-

metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 144-145 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 310

Ejemplo 225

5 1-Etoxí-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 1-hidroxí-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo

10 199) se trató con yoduro de etilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir 1-etoxí-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 149-152 °C, MS [M]<sup>+</sup> =  
15 324

Ejemplo 226

2-Metil-6-oxo-1-propoxí-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 1-hidroxí-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo

20 199) se trató con yoduro de n-propilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir 2-metil-6-oxo-1-propoxí-4  
25 (1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 132,5-134 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 338

Ejemplo 227

4-Metoxi-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-  
11)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
5 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-  
1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) se trata-  
ron con yoduro de etilo en N,N-dimetilformamida en presen-  
cia de carbonato de potasio para rendir junto a 1,2-  
dimetil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-  
10 1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 26) 4-metoxi-  
2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-pirimi-  
din-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS  
[M]<sup>+</sup> = 294

Ejemplo 228

15 2-Metil-4-propoxi-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-  
11)-pirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
aze-pin-3-11)-1,6-dihidro pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo  
17) con yoduro de n-propilo en N,N-dimetilformamida en pre-  
20 sencia de carbonato potásico en forma de sólido amorfo in-  
coloro, MS [M+H]<sup>+</sup> = 323, ver ejemplo 229

Ejemplo 229

2-Metil-6-oxo-1-propyl-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]aze-  
pin-3-11)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-  
1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) se trató  
con yoduro de n-propilo en N,N-dimetilformamida en presen-

cia de carbonato potásico para rendir 2-metil-6-oxo-1-propil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS  $[M+H]^+ = 323$ , y 2-metil-4-propoxi-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-yl)-pirimidina-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS  $[M+H]^+ = 323$

## Ejemplo 230

(1,2-Diamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihidro-pirimidina-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, el 2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 13) se trataron con O-mesitilensulfonilhidroxilamina [Synthesis 1972, 140] en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir (1,2-diamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f >200 °C, MS  $[M+H]^+ = 297$

## Ejemplo 231

3-{6-[4-(terc-Butil-dimetil-silanoloxi)-butoxi]-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-yl}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

A partir de 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-yl)-pirimidin-4-ol (ejemplo 1) y terc-butyl-(4-clorobutoxi)dimetilsilano en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a 120 °C en forma de aceite de color amarillo pálido, MS  $[M-C_4H_9]^+ = 429$ , ver ejemplo 232

Ejemplo 232

3-[4-(terc-Butil-dimetil-silanoloxi)-butil]-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-ol (ejemplo 1) se trató con terc-butil (4-clorobutoxi)dimetilsilano en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a 120 °C para rendir 3-[4-
- 10 (terc-butil-dimetil-silanoloxi)-butil]-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]- azepin-3-il)-3H-piri-midin-4-ona en forma de aceite de color amarillo pálido, MS [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>= 429, y 3-{6-[4-(terc-butil-dimetil-silanoloxi)-butoxi]-2-metil-5-nitro-pirimidin-4-il}-2,3,4,5-tetrahidro-
- 15 1H-benzo[d]azepina en forma de aceite de color amarillo pálido, MS [M-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup> = 429

Ejemplo 233

4-[2-Metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-iloxi]butan-1-ol

- 20 Una solución de 4,01 g (8,23 mmol) de 3-{6-[4-(terc-butil-dimetil-silanoloxi)-butoxi]2-metil-5-nitro-piri-midin-4-il}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (ejemplo 231) en 45 ml de una mezcla 2 1 v/v de acetonitrilo y diclorometano se trató en agitación con 5,2 ml de una solución de fluoruro de hidrógeno (40% en agua) y la mezcla de reacción se
- 25 agitó a temperatura ambiente durante 1 hora Entonces se vertió sobre 150 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 150 ml de diclorometano Las fases orgá-

nicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de agua, se  
secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron a presión  
reducida y se secaron a alto vacío. El producto crudo así  
obtenido se purificó por cromatografía sobre gel de sílice  
5 utilizando una mezcla 9:1 a 1:1 v/v de hexano y acetato de  
etilo como eluyente para rendir 2,18 g (5,85 mmol), 71%, de  
4-[2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-  
il)-pirimidin-4-iloxi]-butan-1-ol en forma de aceite amari-  
llo, MS  $[M+H]^+ = 373$

10

**Ejemplo 234**

3-(4-Hidroxil-butil)-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-  
benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo  
233, 3-[4-(terc-butil-dimetilsilaniloxi)-butil]-2-metil-  
15 5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-  
pirimidin-4-ona (ejemplo 232) se trató con una solución de  
fluoruro de hidrógeno (40% en agua) en una mezcla 2:1 v/v  
de acetonitrilo y diclorometano a temperatura ambiente para  
rendir 3-(4-hidroxil-butil)-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-  
20 tetra-hidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona en forma  
de aceite amarillo,  $[M+H]^+ = 373$

**Ejemplo 235**

Ácido metanosulfónico 4-[2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetra-  
hidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-iloxil-butil éster

25 El tratamiento de 4-[2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-  
benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-iloxi]-butan-1-ol (ejemplo  
233) con cloruro de metanosulfonilo endiclorometano (-70 °C  
a temperatura ambiente) dió ácido metanosulfónico 4-[2-me-

metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-  
pirimidin-4-iloxi]-butil éster en forma de sólido amorfo  
amarillo, [M+H]<sup>+</sup>= 451

#### Ejemplo 236

5 Ácido metanosulfónico 4-[2-metil-5-nitro-6-oxo-4-(1,2,4,5-  
tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-butil  
éster

El tratamiento de 3-(4-hidroxil-butil)-2-metil-5-nitro-6-  
(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona  
10 (ejemplo 234) con cloruro de metanosulfonilo en diclo-  
rometano (-70 °C a temperatura ambiente) dió ácido metano-  
sulfónico 4-[2-metil-5-nitro-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-  
benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-butil éster en for-  
ma de sólido amorfo amarillo, [M+H]<sup>+</sup>= 451

15 Ejemplo 237

3-Nitro-2-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-6,7,8,  
9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-ilamino]-propan-1-ol

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4,  
ácido trifluoro-metanosulfónico 4-(3-hidroxil-propilamino)-  
20 3-nitro-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il  
éster se trató con hidroccloruro de 2,3,4,5-tetrahydro-1H-  
benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83]  
en N,N-dimetilformamida en presencia de N-etil-N,N-  
diisopropilamina a temperatura ambiente para rendir 3-[3-  
25 nitro-2-(1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-il)-6,7,8,9-  
tetrahydro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-ilamino]-propan-1-ol  
en forma de aceite amarillo, MS [M+H] = 411

Preparación de ácido trifluoro-metanosulfónico 4-(3-

162

hidroxi-propilamino)-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclo-hepta[b] piridin-2-il éster

El ácido trifluoro-metanosulfónico 4-(3-hidroxi-propilamino)-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta

5 [b]piridin-2-il éster utilizado anteriormente preparado por la siguiente secuencia de reacción 1) tratamiento de 3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2,4-diol [US 5352784 A (1994)] con anhídrido trifluorometanosulfónico y trietilamina en diclorometano a 3 °C dió ácido tri-  
10 fluoro-metanosulfónico-nitro-2-trifluorometanosulfonilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il éster, 11) tratamiento de ácido trifluoro-metanosulfónico 3-nitro-2-trifluorometanosulfonilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il éster con 3-amino-1-propanol y trietila-  
15 mina en diclorometano a temperatura ambiente rindió ácido trifluoro-metanosulfónico 4-(3-hidroxi-propilamino)-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il éster

#### Ejemplo 238

20 3-Nitro-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[diazepin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-il

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4 ácido trifluoro-metanosulfónico 4hidroxi-3-nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta [b] piridin-2-il éster [preparado  
25 a partir de ácido trifluoro-metanosulfónico 3-nitro-2-trifluorometanosulfonilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta [b]piridin-4-il éster (ejemplo 237) y carbonato potásico en una mezcla de tetrahidrofurano y agua a temperatura ambien-

te] se trató con hidrocioruro de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] en N,N-dimetilformamida en presencia de N-etil-N,N-diisopropilamina a 50 °C para rendir 3-nitro-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-4-ol en forma de sólido de color amarillo claro, p f >200 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 354

Ejemplo 239

Éster terc-butílico del ácido [5-Ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d] azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-metil-carbámico

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, éster terc-butílico del ácido [5-ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]-azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-carbámico (ejemplo 218) se trató con yoduro de etilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir éster terc-butílico del ácido [5-ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo [d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il] -metil-carbámico en forma de sólido incoloro, p f 164-166 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 410

Ejemplo 240

Éster terc-butílico del ácido [5-Ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]-azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-etil-carbámico

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, el éster terc-butílico del ácido [5-ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il] -carbámico (ejemplo 218) se trató con yoduro de etilo en

N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir éster terc-butílico del ácido [5-ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo [d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-etil-carbámico en forma  
5 de sólido incoloro, p f 86-88 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 424

#### Ejemplo 241

Éster terc-butílico del ácido 5-ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico

10 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, el éster ter-butílico del ácido [5-ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d] azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-carbámico (ejemplo 218) se trató con trifluorometano-sulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo en N,N-dimetilformamida  
15 en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir éster terc-butílico del ácido [5-ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-piri-  
midin-1-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)-carbámico en forma de sólido incoloro, p f 86-88 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 478

#### 20 Ejemplo 242

Éster terc-butílico del ácido [5-ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-ill -isopropil-carbámico

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
25 el éster terc-butílico del ácido [5-ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-carbámico (ejemplo 218) se trató con 2-yodopropano en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a tem-

peratura ambiente para rendir éster terc-butílico del ácido [5-ciano-2-metil-6oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-isopropil-carbámico en forma de sólido amorfo incoloro, MS  $[M+H]^+ = 438$

5 Ejemplo 243

1-Isopropilamino-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 70 éster terc-butílico del ácido [5-ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-isopropil-carbámico (ejemplo 242) se trató con cloruro de hidrógeno 1,5 N en metanol a temperatura ambiente para rendir 1-isopropilamino-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 142-146 °C, MS  $[M+H]^+ = 338$

Ejemplo 244

1-Etilamino-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 70 éster terc-butílico del ácido [5-ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-etil-carbámico (ejemplo 240) se trató con cloruro de hidrógeno 1,5 N en metanol a temperatura ambiente para rendir 1-etilamino-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 172-174 °C, MS  $[M+H]^+ = 324$

-159-

## Ejemplo 245

2-Metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 70 éster terc-butílico del ácido [5-ciano-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-(2,2,2-trifluoro-etil)carbámico (ejemplo 241) se trató con cloruro de hidrógeno 1,5N en metanol a temperatura ambiente para rendir 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1-(2,2,2-trifluoro-etilamino)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 144-146 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 378

## Ejemplo 246

15 2-(2-Metoxi-etoxi)-4-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

0,011 g (0,25 mmol) de una dispersión de hidruro sódico (50% en aceite mineral) se añadió a una solución de 0,019 g (0,25 mmol) de 2-metoxi-etanol en 2 ml de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Entonces, una solución de 0,10 g (0,25 mmol) de 2-metilsulfanil-4-(1,2,4,5-tetra-hidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 166) en 3,0 ml de tetrahidrofurano se añadió y se agitó continuamente a 40 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción entonces se vertió sobre 150 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 150 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se la-

varon dos veces con 50 ml de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron a presión reducida y se secaron a gran vacío. El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla 9:1 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente para rendir 0,051 g (0,14 mmol), 55%, de 2-(2-metoxi-etoxi)-4-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 108-111 °C, MS [M+H] = 371

10

**Ejemplo 247**4-Amino-2-metanosulfonil-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

15

La oxidación de 4-amino-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 164) con ácido m-cloroperbenzónico en diclorometano a temperatura ambiente rindió 4-amino-2-metanosulfonil-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 184-185,5 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 344

20

**Ejemplo 248**4-(1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-2,6-bis-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidina-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 47

25

a) 4-cloro-2-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 149) se trataron con trifluoroetanol en tetrahydrofurano en presencia de hidruro sódico a temperatura ambiente para rendir junto a 2-metilsulfanil-4-(1,2,4,5-tetrahydro benzo[d]azepin-3-

11)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo  
 (ejemplo 166) el 4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-  
 11)-2,6-bis-(2,2,2-trifluoro-etoxi)pirimidin-5-carbonitrilo  
 en forma de sólido incoloro) p f 130-133,5 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>=  
 5 447

#### Ejemplo 249

##### 2-Amino-4-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]aze- pin-3-11)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4  
 10 2-amino-4-bromo-6-metilsulfanil-pirimidin-5-carbonitrilo  
 [preparado a partir de sal sódica de 2,2-diciano-1-metil-  
 sulfanil-vinil-cianamida [EP 244360 A2 (1987)] con exceso  
 de bromuro de hidrógeno en ácido acético entre 0 °C y tem-  
 peratura ambiente] se trató con 2,3,4,5-tetrahidro-1H-  
 15 benzo[d]azepina hidrocioruro de [J Heterocycl Chem  
 (1971), 8(5), 779-83] en dioxano en presencia de una solu-  
 ción acuosa de hidróxido sódico a temperatura ambiente para  
 rendir 2-amino-4-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
 [d]azepin-3-11)pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido  
 20 incoloro, p f 164-168 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 311

#### Ejemplo 250

##### N-[5-Ciano-4-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]l azepin-3-11)-pirimidin-2-11]-2-metoxi-acetamida

Una solución de 0,10 g (0,32 mmol) de 2-amino-4-  
 25 metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]-azepin-3-11)-  
 pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 249) en 5 ml de piridina  
 se trataron con 0,072 g (0,64 mmol) de cloruro de metoxia-  
 cetilo y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 16

horas Entonces se vertió sobre 150 ml de una mezcla de hielo/agua y se extrajo tres veces con 150 ml de diclorometano Las fases orgánicas combinadas se lavaron tres veces con 50 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 1N, dos veces con 50 ml de agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se evaporaron a presión reducida y se secaron a gran vacío El producto crudo así obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla 1:1 v/v de hexano y acetato de etilo como eluyente para rendir 0,070 g (0,18 mmol), 57%, de N-[5-ciano-4-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-11)-pirimidin-2-11]-2-metoxi-acetamida en forma de sólido amorfo de color amarillento pálido, MS [M+H] = 384

#### Ejemplo 251

[rac]-2-(2-Hidroxipropilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48 2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 172) se trató con [rac]-1-amino-2-hidroxipropano en dioxano a 60 °C para rendir [rac]-2-(2-hidroxipropilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-11)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 141-147 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 422

## Ejemplo 252

2-[2-(2-Hidroxí-etoxí)-etilamino]-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxí)-pirimidín-5-carbonitrilo

5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48 2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxí)-pirimidín-5-carbonitrilo (ejemplo 172) se trató con 2-(2-aminoetoxí)-etanol en dioxano a 40 °C para rendir 2-[2-(2-hidroxí-etoxí)-etilamino]-4-  
10 (1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-6-(2,2,2-tri-fluoro-etoxí)-pirimidín-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 452

## Ejemplo 253

[rac]-2-[(2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-amino]-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxí)-pirimidín-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48 2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepín-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxí)-pirimidín-5-carbonitrilo (ejemplo 172) se trató con [rac]-2,2-dimetil-1,3-dioxo-lano-4-metanamina en dioxano a 40 °C para rendir [rac]-2-[(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-amino]-4-(1,2,4,5-tetra-  
20 hidro-benzo[d]azepín-3-il)-6-2,2,2-trifluoro-etoxí)-pirimidín-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS  
25 [M+H]<sup>+</sup>= 478

Ejemplo 254

Éster terc-butílico del ácido 3-[5-Ciano-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)pirimidin-2-ilamino]-propiónico

- 5 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48  
2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo  
(ejemplo 172) se trató con beta-alanina-terc-butiléster en  
dioxano a 50 °C para rendir éster terc-butílico del ácido  
10 3-[5-ciano-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)pirimidin-2-ilamino]-propiónico en  
forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 492

Ejemplo 255

Éster metílico del ácido [5-ciano-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-2-ilamino]-acético

- De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48  
2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo  
20 (ejemplo 172) se trató con hidrocloreuro de glicina-metiléster y N-etil-N,N-diisopropilamina en dioxano a 50 °C  
para rendir éster metílico del ácido [5-ciano-4-(1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-  
pirimidin-2-ilamino]-acético en forma de sólido incoloro,  
25 p f 136-140 °C, MS [M+H]<sup>+</sup>= 436

Ejemplo 256

N-15-Ciano-4-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-2-il]-acetamida

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo  
250 2-amino-4-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 249) se tra-  
taron con cloruro de acetilo en piridina a 60 °C para ren-  
5 dir N-[5-ciano-4-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
[d]azepin-3-il)-pirimidin-2-il]-acetamida en forma de  
sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>= 354

Ejemplo 257

10 N-[5-Ciano-4-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
[d]azepin-3-il)-pirimidin-2-il]-3-metil-butiramida

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo  
250 2-amino-4-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 249) se tra-  
taron con cloruro de ácido isovalérico en piridina a 60 °C  
15 para rendir N-[5-ciano-4-metilsulfanil-6-(1,2,4,5-  
tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-2-il] -3-metil  
butiramida en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M+H]<sup>+</sup>=  
396

Ejemplo 258

20 4-(4-Metoxi-benciloxi)-3-nitro-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
[d] azepin-3-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piri-  
dina

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 4  
ácido trifluoro-metanosulfónico 4(4-metoxi-benciloxi)-3-  
25 nitro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-ciclohepta[b]piridin-2-il éster  
(preparado a partir de ácido trifluoro-metanosulfónico 3-  
nitro-2-trifluorometanosulfonilo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-  
ciclohepta[b]piridin-4-il éster (ejemplo 237) y 4-metoxi-

bencil alcohol, hidruro sódico en tetrahydrofurano a temperatura ambiente) se trató con hidrocloreto de 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] en N,N-dimetilformamida en presencia de N-etil-N,N-diisopropilamina a temperatura ambiente para rendir 4-(4-metoxi-benciloxi)-3-nitro-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta [b] piridina en forma de sólido amorfo amarillo, MS  $[M+H]^+ = 474$

## Ejemplo 259

10 [rac]-2-(2,3-Dihidroxi-propilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 70 [rac]-2-[(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-amino]-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 253) se trató con cloruro de hidrógeno en tetrahydrofurano a temperatura ambiente para rendir [rac]-2-(2,3-dihidroxi-propilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS  $[M+H]^+ = 438$

## Ejemplo 260

4-Amino-2-(2-hidroxi-etilamino)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

25 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48 4-amino-2-metanosulfonil-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 247) se trataron con etanolamina en dioxano a 80 °C para rendir 4-amino-

2-(2-hidroxí-etilamino)-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS  $[M+H]^+ = 325$

#### Ejemplo 261

5 2-(3-Hidroxí-propilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 48 2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-  
10 il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 172) se trató con 3-aminopropanol en dioxano a 40 °C para rendir 2-(3hidroxí-propilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS  
15  $[M+H]^+ = 422$ ,

#### Ejemplo 262

2-(2-Metoxi-etoxi)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 47  
20 a) 2-metanosulfonil-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo-[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 172) se trató con 2-metoxi-etanol en tetrahidrofurano en presencia de hidruro sódico a 40 °C para rendir 2-(2-metoxi-etoxi)-4-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)-  
25 6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS  $[M+H]^+ = 423$

179  
125

Ejemplo 263

1-Isopropoxi-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3  
5 1-hidroxi-2-metil-6-oxo-4(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 199) se trató con yoduro de isopropilo en N,N-dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir 1-isopropoxi-2-metil-6-oxo-4-  
10 (1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 127-128 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 339

Ejemplo 264

3-[2-Metil-5-nitro-6-(4-[1,2,4]triazol-1-il-butoxi)-pirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 202 ácido metanosulfónico 4-[2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-iloxi]-butil éster(ejemplo 235) se trató con 1,2,4-triazol e hidruro  
20 sódico en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente para rendir 3-[2-metil-5-nitro-6-(4[1,2,4]-triazol-1-il-butoxi)-pirimidin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina en forma de sólido de color amarillo pálido, p f 88-91 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 424

25 Ejemplo 265

2-Metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-butil)-3H-pirimidin-4-ona

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo

202 ácido metanosulfónico 4-[2-metil-5-nitro-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-6H-pirimidin-1-il]-butil éster (ejemplo 236) se trató con 1,2,4-triazol e hidruro sódico en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente para rendir 2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3-(4-[1,2,4] triazol-1-il-butil)-3H-pirimidin-4-ona en forma de sólido amorfo de color amarillo pálido, MS [M+H]<sup>+</sup> = 424

#### Ejemplo 266

10 1-(3,3-Difluoro-alil)-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo  
A partir de 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) y 3-bromo-3,3-difluoropropeno, carbonato potásico en  
15 N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente en forma de sólido amorfo de color amarillo pálido, p f 158-159°C, MS [M]<sup>+</sup> = 356, ver ejemplo 267

#### Ejemplo 267

4-(3,3-Difluoro-aliloxi)-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo  
20 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) se trataron con 3-bromo-3,3-difluoropropeno en N,N-dimetilformamida  
25 en presencia de carbonato potásico a temperatura ambiente para rendir 4-(3,3-difluoro-aliloxi)-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M]<sup>+</sup> = 356, y 1-(3,3-

difluoro-alil)-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo de color amarillo pálido, p f 158-159 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 356

5 Ejemplo 268

4-(1,1-Difluoro-aliloxi)-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 10 17) y 3-bromo-3,3-difluoropropeno, carbonato de plata en 1,2-dicloroetano sometido a reflujo en forma de sólido amorfo de color amarillo pálido, MS [M]<sup>+</sup> = 356, ver ejemplo 269 ,

Ejemplo 269

15 1-(1,1-Difluoro-alil)-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3, 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) se trató 20 con 3-bromo-3,3-difluoropropeno en 1,2-dicloroetano en presencia de carbonato de plata sometido a reflujo para rendir junto a 4-(3,3-difluoro-aliloxi)-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 267) 1-(1,1-difluoro-alil)-2-metil-6-oxo-4- 25 (1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amorfo incoloro, MS [M]<sup>+</sup> = 356, y 4-(1,1-difluoro-aliloxi)-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-5-car-

bonitrilo en forma de sólido amorfo de color amarillo pálido, MS  $[M]^+ = 356$

Ejemplo 270

4-Difluorometoxi-2-metil-6-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
5 azepin-3-il)-pirimidin-5-carbonitrilo

A partir de 2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo  
17) y 1-cloro-1,1-difluorometano, carbonato de potasio en  
N,N-dimetilformamida a 145 °C en un autoclave en forma de  
10 sólido incoloro, p f 143 °C, MS  $[M+H]^+ = 331$ , ver ejemplo  
271

Ejemplo 271

1-Difluorometil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-  
benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

15 De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo 17) se trató  
con 1-cloro-1,1-difluorometano en N,N-dimetilformamida en  
presencia de carbonato potásico a 145 °C en un autoclave  
20 durante 30 minutos para rendir 1-difluorometil-2-metil-6-  
oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-  
pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido amarillento,  
p f 217 °C, MS  $[M]^+ = 330$ , y 4-difluorometoxi-2-metil-6-  
(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-piri-midin-5-  
25 carbonitrilo en forma de sólido incoloro, p f 143 °C, MS  
 $[M+H] = 331$

179

Ejemplo 272

1-Difluorometoxi-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-ben-  
zo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

De forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo 3,  
5 1-hidroxi-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo (ejemplo  
199) se trató con 1-cloro-1,1-difluorometano en N,N-  
dimetilformamida en presencia de carbonato potásico a 50 °C  
en un autoclave durante 60 horas para rendir 1-difluorometo-  
10 xi-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-  
il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo en forma de sólido  
amorfo incoloro, MS [M]<sup>+</sup> = 346

Ejemplo 273

1-Etil-2-metil-6-oxo-4-(1,1,2-tritritio-1,2,4,5-tetrahi-  
15 dro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbo-  
nitrilo

1-etil-2-metil-6-oxo-4-(1,1,2-tritritio-1,2,4,5-tetrahidro-  
benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo  
se preparó a partir de etil 2-ciano-3,3-  
20 bis(metiltio)acrilato y 1,1,2-tritritio-2,3,4,5-tetrahidro-  
1H-benzo[d]azepinas como se ha descrito en los ejemplos  
13 a), 17 y 27/28 1,1,2-tritritio-2,3,4,5-tetrahidro-1H  
benzo[d]azepina se obtuvo por la siguiente secuencia  
1) reacción de 1-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-  
25 etanona [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] con pe-  
róxido de dibenzoílo y N-bromosuccinimida en tetracloruro  
de carbono sometido a reflujo rindiendo 1-(5-bromo-1,2-  
dihidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona,

- 11) hidrogenación de 1-(5-bromo-1,2-dihidro-benzo-[d]azepin-3-il)-etanona con tritio utilizando Pd/C en metanol en presencia de trietilamina rindiendo 1-(1,1,2-tritritio-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-etanona,
- 5 111) tratamiento de 1-(1,1,2-tritritio-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)etanona con ácido clorhídrico ac conc en metanol rindiendo 1,1,2-tritritio-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Ejemplo A

- 10 Los comprimidos con la siguiente composición se producen de forma convencional

|                            | mg/Comprimido           |
|----------------------------|-------------------------|
| Ingrediente activo         | 100                     |
| Lactosa en polvo           | 95                      |
| Almidón de maíz blanco     | 35                      |
| Polivinilpirrolidona       | 8                       |
| Carboximetilalmidón sódico | 10                      |
| Estearato de magnesio      | 2                       |
|                            | Peso del comprimido 250 |

Ejemplo B

Los comprimidos con la siguiente composición se producen de forma convencional

15

20

130  
181

|                            | mg/Comprimido           |
|----------------------------|-------------------------|
| Ingrediente activo         | 200                     |
| Lactosa en polvo           | 100                     |
| Almidón de maíz blanco     | 64                      |
| Polivinilpirrolidona       | 12                      |
| Carboximetilalmidón sódico | 20                      |
| Estearato de magnesio      | 4                       |
|                            | Peso del comprimido 400 |

Ejemplo C

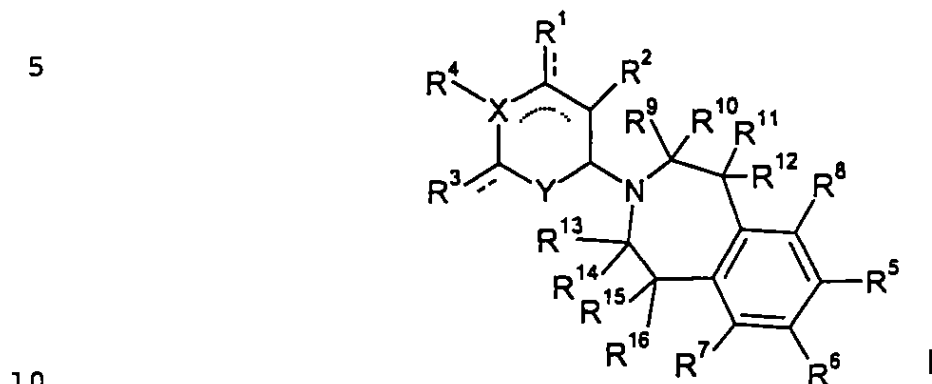
Las cápsulas con la siguiente composición se producen de forma convencional

|                          | mg/Cápsula                         |
|--------------------------|------------------------------------|
| Ingrediente activo       | 50                                 |
| Lactosa cristalina       | 60                                 |
| Celulosa microcristalina | 34                                 |
| Talco                    | 5                                  |
| Estearato de magnesio    | 1                                  |
|                          | Peso del relleno de la cápsula 150 |

El ingrediente activo presenta un tamaño de partícula adecuado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina se mezclan de forma homogénea una con otra, se tamizan y por último se añaden el talco y el estearato de magnesio. La mezcla final se añade en cápsulas de gelatina dura de tamaño adecuado

Reivindicaciones

1 La presente invención se refiere a derivados de 1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin de la fórmula general



en donde

R<sup>1</sup> significa hidrógeno, alquilo inferior, oxígeno, halógeno, ó -OR, -O(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -O(CHR)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo, -O(CHR)<sub>n</sub>CN, -O(CHR)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>OR, -O(CHR)<sub>n</sub>-alquenilo inferior, -OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>-R, -OCF<sub>2</sub>-alquenilo inferior, -OCHRF, -OCHF-alquenilo inferior, -OCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>, -OCF<sub>2</sub>Br, -O(CHR)<sub>n</sub>CF<sub>2</sub>Br, -O(CHR)<sub>n</sub>-fenilo, en donde el grupo fenilo opcionalmente se puede substituir independientemente uno de otro por entre uno y tres grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o ciano, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-morfolino, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-pirrolidino, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-piperidino, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-imidazol, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-triazol, -O(CHR)<sub>n</sub>-piridino, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-OSi-alquilo inferior, -O(CHR)(CHR)<sub>n</sub>OS(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH=CF<sub>2</sub>, -O(CHR)<sub>n</sub>-2,2-dimetil-[1,3] dioxolano, -O(CHR)<sub>n</sub>-CHOR-CH<sub>2</sub>OR, -O(CHR)<sub>n</sub>-CHOR-(CHR)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR o -SR o S(CHR)<sub>n</sub>COOR, ó

15

20

25

- NR<sub>2</sub>, -N(R) (CHR) (CHR)<sub>n</sub>OR, -N(R) (CHR)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>,  
 -N(R) (CHR) (CHR)<sub>n</sub>-morfolino, -N(R) (CHR) (CHR)<sub>n</sub>-imidazol,  
 -N(R) (CHR) (CHR)<sub>n</sub>-pirrolidino, -N(R) (CHR) (CHR)<sub>n</sub>-pirrolidin-2-ona, -N(R) (CHR) (CHR)<sub>n</sub>-piperidino, -N(R) (CHR)  
 5 (CHR)<sub>n</sub>-triazol, -N(R) (CHR)<sub>n</sub>-piridino,  
 n es (1 - 6)  
 R significa hidrógeno, alquilo inferior o alqueno inferior, independientemente uno de otro, en el caso de que haya más de un grupo R,  
 10 R<sup>2</sup> significa nitro o ciano,  
 R<sup>3</sup> significa hidrógeno, alquilo inferior, =O, =S, -SR, -S(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, -(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cicloalquilo o piperazino, substituido opcionalmente por alquilo inferior, o  
 -CONR<sub>2</sub>, -(CHR)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>, -(CHR)<sub>n</sub>OR, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CF<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>,  
 15 -(CHR)<sub>n</sub>OC(O)CF<sub>3</sub>, -(CHR)<sub>n</sub>COOR, -(CHR)<sub>n</sub>SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, en donde el grupo fenilo opcionalmente puede estar substituido independientemente uno de otro por entre uno y tres grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o ciano, -(CHR)<sub>n</sub>-1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol,  
 20 -(CHR)<sub>n</sub>-tetrahidro-piran-2-iloxi o -(CHR)<sub>n</sub>-S-alquilo inferior, o -NR<sub>2</sub>, -NRCO-alquilo inferior, -NRCHO,  
 -N(R) (CHR)<sub>n</sub>CN, -N(R) (CHR)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -N(R) (CHR) (CHR)<sub>n</sub>-OR,  
 -N(R)C(O) (CHR)<sub>n</sub>O-alquilo inferior, -NR(CHR)<sub>n</sub>-alquilo inferior, -NR(CHR) (CHR)<sub>n</sub>-OR, -N(R) (CHR) (CHR)<sub>n</sub>-O-  
 25 fenilo, en donde el grupo fenilo opcionalmente puede estar substituido independientemente uno de otro por entre uno y tres grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o ciano, -N(R) (CHR)<sub>n</sub>-alqueno inferior

inferior,  $-N(R)(CHR)(CHR)_n-O-(CHR)_nOR$ ,  $-N(R)(CHR)_nC(O)O$ -  
alquilo inferior,  $-N(R)(CHR)_nC(O)NR$ -alquilo inferior,  
 $-N(R)CH_2)_n-2,2$ -dimetil-[1,3]dioxolano,  $-N(R)(CHR)$   
 $(CHR)_n$ morfolino,  $-N(R)(CHR)_n$ -piridino,  $-N(R)(CHR)$   
5  $(CHR)_n$ -piperidino,  $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ -pirrolidino,  $-N(R)$   
 $(CHR)(CHR)_n-O$ -piridino,  $-N(R)(CHR)(CHR)_n$ imidazol,  
 $-N(R)(CHR)_n-CR_2-(CHR)_n-OR$ ,  $-N(R)(CHR)_n-CR_2-OR$ ,  
 $-N(R)(CHR)_n-CHOR-CH_2OR$ ,  $-N(R)(CHR)_n-CHOR-(CHR)_n-CH_2OR$ , o  
 $-OR$ ,  $-O(CHR)_nCF_3$ ,  $-OCF_3$ ,  $-O(CHR)(CHR)_n-O$ -fenilo, en don-  
10 de el grupo fenilo opcionalmente puede estar substi-  
tuido independientemente uno de otro por entre uno y  
tres grupos alquilo inferior, alcoxi inferior, halóge-  
no, nitro o ciano,  $-O(CHR)(CHR)_n-O$ -alquilo inferior,  $-$   
 $O(CHR)_n$ -piridino o  $-O(CHR)(CHR)_n$ -morfolino, y  
15  $R^4$  significa hidrógeno, alquilo inferior, alqueno inferior  
o nitro, o  $-OR$ ,  $-OCF_3$ ,  $-OCF_2-R$ ,  $-OCF_2$ -alqueno infe-  
rior,  $-OCHRF$ ,  $-OCHF$ -alqueno inferior,  
 $-O(CHR)_nCF_3$ , o  $-(CHR)_nCHRF$ ,  $-(CHR)_nCF_2R$ ,  $-(CHR)_nCF_3$ ,  $-(C_3-$   
 $C_6)$ cicloalquilo,  $-(CHR)_n(C_3-C_6)$ cicloalquilo,  $-(CHR)_nCN$ ,  
20  $-(CHR)_n$ -fenilo, en donde el grupo fenilo opcionalmente  
puede estar substituido independientemente uno de otro  
por entre uno y tres grupos alquilo inferior, alcoxi  
inferior, halógeno, nitro o ciano,  $-(CHR)(CHR)_nOR$ ,  
 $-(CHR)_nCHORCH_2OR$ ,  $-(CHR)(CHR)_nNR_2$ ,  $-(CHR)_nCOOR$ ,  
25  $-(CHR)(CHR)_nOSi$ -alquilo inferior,  $-(CHR)(CHR)_n-OS(O)_2$ -  
alquilo inferior,  $-(CH_2)_n-CH=CF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CF_2-R$ ,  $-CF_2$ -  
alqueno inferior,  $-CHRF$ ,  $-CHF$ -alqueno inferior,  
 $-(CHR)_n-2,2$ -dimetil-[1,3]dioxolano,  $-(CH_2)_n-2$ -oxo-

azepan-1-il,  $-(\text{CHR})(\text{CHR})_n$ -morfolino,  $-(\text{CHR})_n$ -piridino,  
 $-(\text{CHR})(\text{CHR})_n$ -imidazol,  $-(\text{CHR})(\text{CHR})_n$ -triazol,  
 $-(\text{CHR})(\text{CHR})_n$ -pirrolidino, substituido opcionalmente  
 por  $-(\text{CH}_2)_n\text{OH}$ ,  $-(\text{CHR})(\text{CHR})_n$ -3-hidroxi-pirrolidino o  
 5  $-(\text{CHR})(\text{CHR})_n$ -piperidino, o  $-\text{NR}_2$ ,  $-\text{N}(\text{R})(\text{CHR})_n$ -piridino,  $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo inferior,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CF}_3)\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo inferior,  
 $-\text{N}[\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo inferior] $_2$ ,  $-\text{NR}-\text{NR}-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -  
 alquilo inferior o  $-\text{N}(\text{R})(\text{CHR})_n\text{CF}_3$ ,  $-\text{NR}\text{CF}_3$ ,  $-\text{NR}\text{CF}_2-\text{R}$ ,  $-\text{NR}\text{CF}_2$ -alqueno inferior,  
 10  $-\text{NR}\text{CHRF}$ ,  $-\text{NR}\text{CHF}$ -alqueno inferior,  
 o se encuentra ausente si X es  $-\text{N}=$  ó  $=\text{N}-$ ,  
 o  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^1$  o  $\text{R}^3$  y  $\text{R}^4$  se encuentran unidos a los grupos  
 $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}=$ ,  $-\text{CH}=\text{N}-\text{N}=-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=$ ,  $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$   
 o  $-\text{NR}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  y forman, conjuntamente con los átomos  
 15 de N y C a los cuales se encuentran unidos, un anillo adicional,  
 $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  significa hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior,  
 amino, nitro,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$  o halógeno, o  
 $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  se encuentran unidos al grupo  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$  y forman,  
 20 conjuntamente con los átomos de C a los cuales se encuentran unidos, un anillo de 5 miembros adicional,  
 $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$  significan hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior,  
 amino, nitro o halógeno,  
 $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$  significan hidrógeno o alquilo inferior,  
 25  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$  significan hidrógeno, alquilo inferior, hidroxi,  
 alcoxi inferior, alcóxicarbonilo inferior o alcóxicarbonilo inferior,  
 $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$  significan hidrógeno, tritio o alquilo inferior,

R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup> significa hidrógeno, tritio, alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, alcoxycarboniloxi inferior o alcanooiloxi inferior o son conjuntamente un grupo oxo, o

5 X significa -N=, =N-, -N<, >C= o =C<,

Y significa -N=, =N-, -NH-, -CH= o =CH-, y

la línea de puntos puede ser un enlace,

así como con sus sales farmacéuticamente aceptables en su forma racémica y ópticamente activa

10 2 Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es =O ó hidroxí y R<sup>2</sup> es NO<sub>2</sub> y las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de los mismos

3 Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, los cuales son

15 3-Etil-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona,

3-(2-fluoro-etil)-2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona,

2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-

20 3-(2,2,2-trifluoro-etil)-3H-pirimidin-4-ona o

2-metil-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-pirimidin-4-ol

4 Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R<sup>1</sup> es =O y R<sup>2</sup> es -CN y las sales farmacéuticamente  
25 aceptables derivadas de los mismos

5 Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 4, los cuales son

2-Amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-il)-

186  
187

- 1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,  
6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1,6-  
dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,  
2-etilamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-  
5 il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,  
1,2-dimetil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin  
-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,  
1-etil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin  
-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo,  
10 2-amino-1-etil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin  
-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo,  
1-ciclopropilmetil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-  
benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,  
1-alil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-  
15 3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo,  
1-cianometil-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
[d]azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo,  
1-(2-dimetilamino-etil)-2-metil-6-oxo-4-1,2,4,5-tetrahidro-  
benzo[d]azepin-3-il)1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,  
20 1-isopropil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin  
-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,  
1-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,  
2-(2-hidroxi-etil)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
25 azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,  
2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-1-  
(2,2,2-trifluoro-etoxi)1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitri-  
lo,

127  
188

2-metil-1-metilamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo ó  
1-amino-2-metil-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-il)-1,6-dihidropirimidin-5-carbonitrilo

5           6    Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en  
donde R<sup>1</sup> es 2,2,2-trifluoroetoxi y R<sup>2</sup> es -CN

7    Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 y  
6, los cuales son

2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
10 [d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-  
carbonitrilo,  
2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-  
carbonitrilo,

15 2-(2-hidroxi-etilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-pirimidin-5-carboni-  
trilo o

(3-imidazol-1-il-propilamino)-4-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo  
[d]azepin-3-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-pirimidin-5-  
20 carbonitrilo

8    Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en  
donde R<sup>1</sup> es 3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi y R<sup>2</sup> es -NO<sub>2</sub> o -CN

9    Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1  
y 8, el cual es

25 3-[2-Metil-5-nitro-6-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)-piri-  
midin-4-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

10   Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,  
en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se encuentran unidos a los grupos -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-

para formar conjuntamente con los átomos de N y C a los cuales se encuentran unidos, un anillo adicional y R<sup>1</sup> es -NO<sub>2</sub> o -CN

11 Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1  
5 y 10, el cual es  
4-Oxo-2-(1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-4,6,7,8,  
9,10-hexahidro-pirimido[1,2-a]azepin-3-carbonitrilo

12 Un medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, así  
10 como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos en su forma racémica y ópticamente activa y los excipientes farmacéuticamente aceptables

13 Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 12 para el control o prevención de trastornos neurológicos  
15 agudos y/o crónicos tales como epilepsia, ataque de corazón, dolor agudo y crónico, psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, deficiencias de memoria, restringidas a la función cerebral causada por operaciones en bypass o trasplantes, insuficiente suministro de sangre al cerebro, lesiones en la médula espinal,  
20 lesiones en el corazón, hipoxia provocada por el embarazo, paro cardíaco, hipoglucemia, corea de Huntington, ALS, demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinson idiopático o parkinson causado por medicamentos  
25 así como estados que conducen a funciones con deficiencia de glutamato, tales como por ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a opiáceos, ansiedad, vómitos, dis-

guinesia y depresión

- 14 Compuestos de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, así como las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de los mismos en su forma racémica y ópticamente activa para ser usados en la elaboración de medicamentos para el control o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos tales como epilepsia, ataque de corazón, dolor agudo y crónico psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cogniti-  
15 vos, deficiencias de memoria, restringidas a la función cerebral causada por operaciones en bypass o transplantes, insuficiente suministro de sangre al cerebro, lesiones en la médula espinal, lesiones en el corazón, hipoxia provocada por el embarazo, paro cardíaco, hipoglucemia, corea de  
20 Huntington, ALS, demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinson idiopático o parkinson causado por medicamentos así como estados que conducen a funciones con deficiencia de glutamato, tales como por ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria,  
25 ría, adicción a la nicotina, adicción a opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresión

15 Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 así como las sales far-

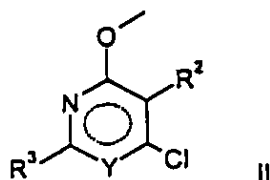
160  
191

macéuticamente aceptables derivadas del mismo para el control o prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos

16 Un proceso para la elaboración de compuestos de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, así como las sales farmacéuticamente aceptables derivadas del mismo, cuyo proceso comprende

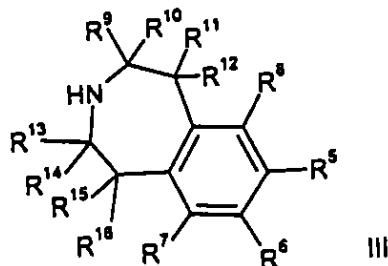
a) la reacción de un compuesto de la fórmula

10



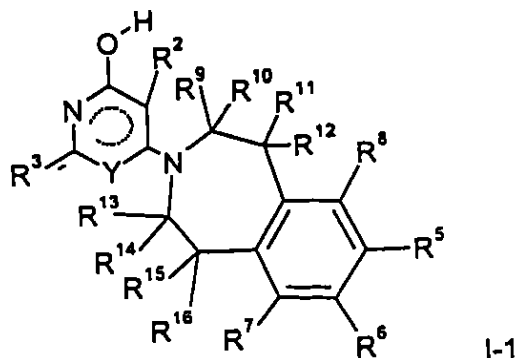
con un compuesto de la fórmula

15



para dar un compuesto de fórmula

20

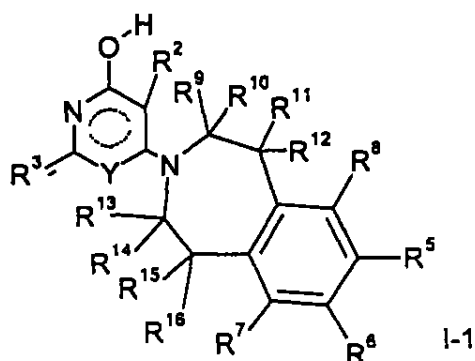


25

en donde los sustituyentes se han descrito anteriormente, o

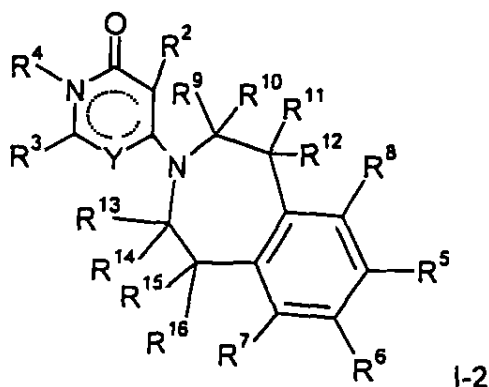
b) la reacción de un compuesto de la fórmula

5



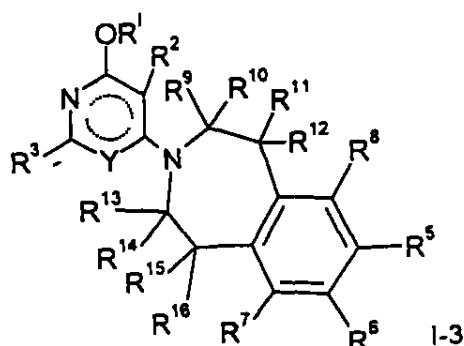
para dar un compuesto de fórmula

10



o para dar un compuesto de fórmula

15



20

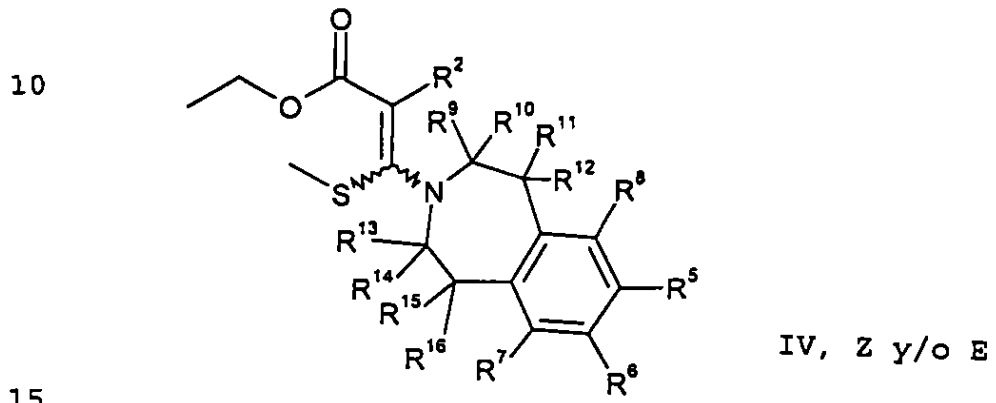
en donde  $R^2$  to  $R^{16}$  tienen los significados proporcionados anteriormente y  $R^1$  es alquilo inferior,  $-(C_3-C_6)$  cicloalquilo,  $-(CHR)_n-(C_3-C_6)$  cicloalquilo,  $-(CHR)_nCN$ ,  $-(CHR)_nCF_3$ ,  $-(CHR)(CHR)_nNR_2$ ,  $-(CHR)(CHR)_nOR$ ,  $-(CHR)_n$ -alquenilo inferior,  $-CF_3$ ,  $-CF_2-R$ ,  $-CF_2$ -alquenilo inferior,  $-CHRF$ ,  $-CHF$ -alquenilo inferior,  $-CF_2CRF_2$ ,  $-CF_2Br$ ,  $-(CHR)_nCF_2Br$ ,  $-(CHR)_n$ -fenilo, en donde el grupo fenilo opcionalmente puede estar substituido independientemente uno de otro por entre uno y tres grupos

25

192  
193

alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o ciano,  
 -(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-morfolino, -(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-pirrolidino,  
 -(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-piperidino, -(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-imidazol, -(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-  
 triazol, -(CHR)<sub>n</sub>-piridino, -(CHR)(CHR)<sub>n</sub>-OSi-alquilo infe-  
 5 rior, -(CHR)(CHR)<sub>n</sub>OS(O)<sub>2</sub>-alquilo inferior, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH=CF<sub>2</sub>,  
 -(CHR)<sub>n</sub>-2,2-dimetil-[1,3] dioxolano, -(CHR)<sub>n</sub>-CHOR-CH<sub>2</sub>OR o  
 -(CHR)<sub>n</sub>-CHOR-(CHR)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>OR

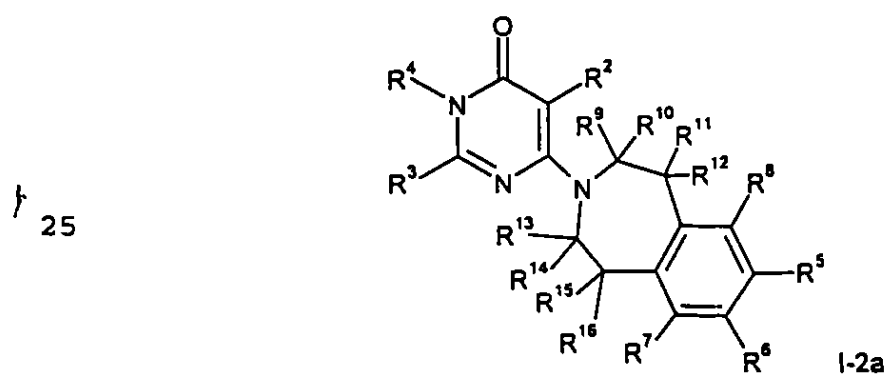
c) la reacción de un compuesto de la fórmula



con un compuesto de la fórmula

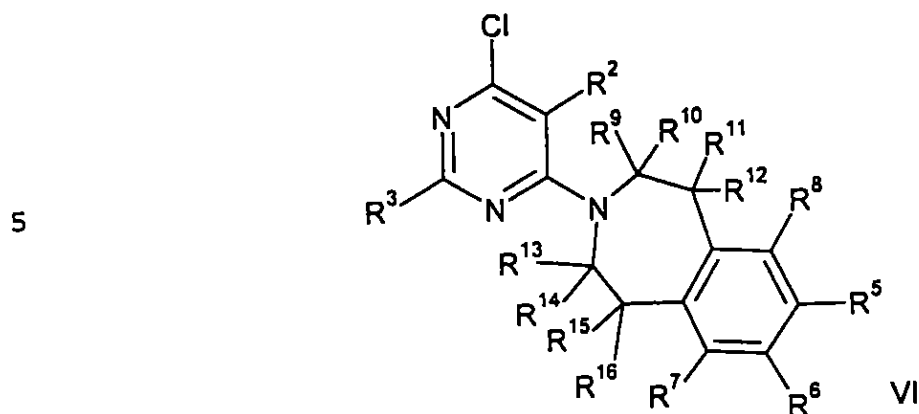


para dar un compuesto de fórmula

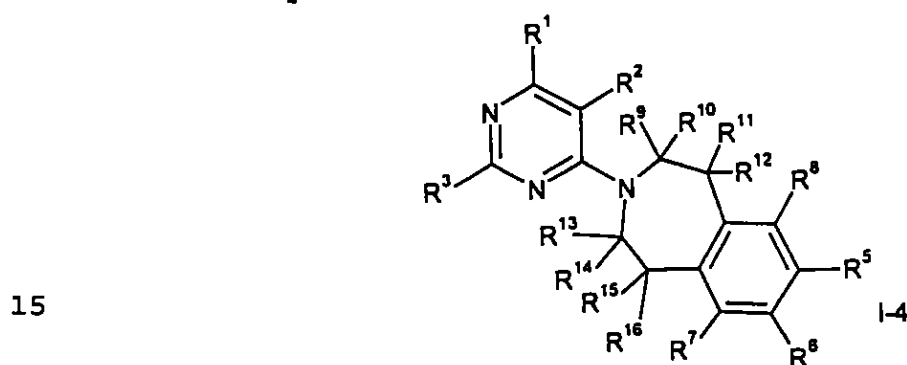


en donde los sustituyentes se han descrito anteriormente, o

d) la reacción de un compuesto de la fórmula



con un alcohol, tiol, una amina primaria o secundaria para  
10 dar un compuesto de fórmula



en donde los sustituyentes se han dado anteriormente, o

e) la reacción de un compuesto de la fórmula

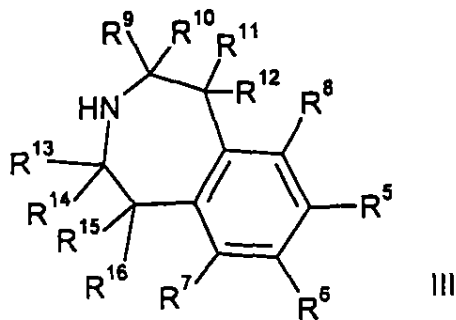


en donde R<sup>II</sup> en la fórmula VII es flúor, cloro, bromo o un  
grupo trifluoro-metanosulfonilo,

25 con un compuesto de la fórmula

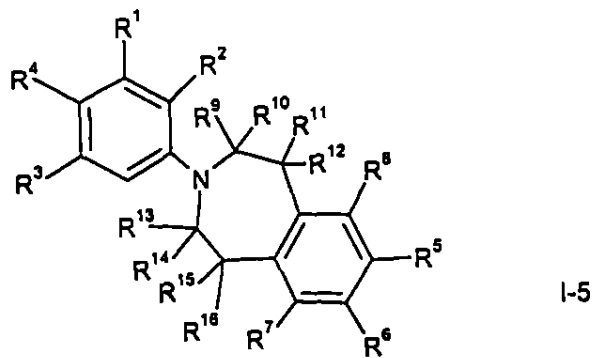
144  
195

5



para dar un compuesto de fórmula

10

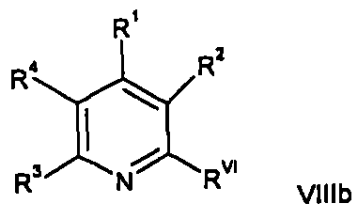


15

en donde los sustituyentes se han descrito anteriormente,

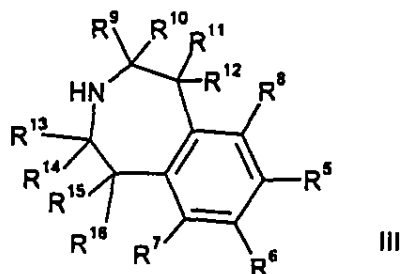
f) la reacción de un compuesto de la fórmula

20



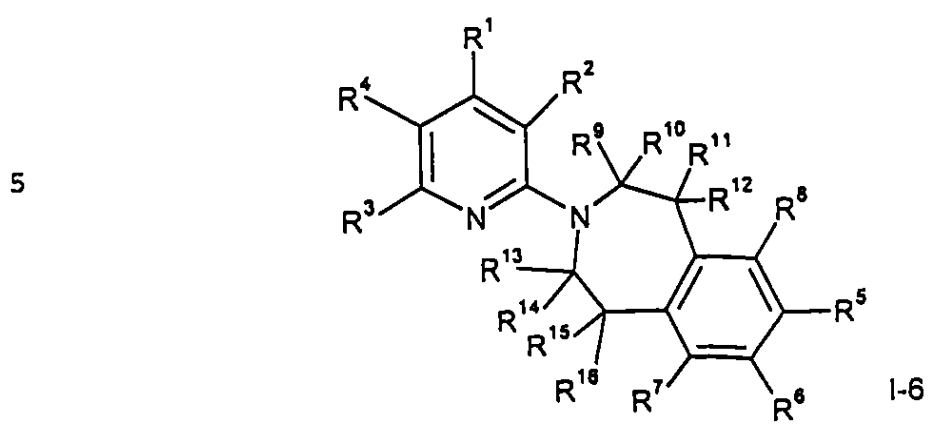
en donde R<sup>VI</sup> es flúor, cloro, bromo o un grupo trifluoro-  
metanosulfoniloxy, con un compuesto de la fórmula

25



196

para dar un compuesto de la fórmula I-5,



10 en donde los sustituyentes se han descrito anteriormente,  
y, si se desea,

la introducción y eliminación de grupos protectores en  
compuestos de la fórmula I, alquilación de funciones OH o  
NH en compuestos de la fórmula I, escisión de funciones  
15 éter, conversión de un grupo funcional en un compuesto de  
la fórmula I en otro grupo funcional directamente o median-  
te un grupo activador adecuado y, si se desea,

la conversión de un compuesto de la fórmula I en una  
sal farmacéuticamente aceptable o en su forma ópticamente  
20 activa

17 Compuestos de la fórmula I de acuerdo con las rei-  
vindicações 1-11, donde se elaboran según un proceso de  
acuerdo con la reivindicación 17

18 Un antagonista del receptor mGluR1 marcado radi-  
25 activamente de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1  
para ser usado en el ensayo de unión

19 Un antagonista del receptor mGluR1 marcado radiactiva-  
mente de formula I para ser usado en un ensayo de unión de

1896  
197

acuerdo con la reivindicación 19, el cual es  
1-etil-2-metil-6-oxo-4-(1,1,2-tritritio-1,2,4,5-tetrahidro-  
benzo[d]azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo

24  
198

EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE  
LEGALIZACIONES DEL MINISTERIO DE  
RELACIONES EXTERIORES

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO  
DE SANTA FE DE BOGOTA  
HAGO CONSTAR  
QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA  
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA  
SANTA FE DE BOGOTA 25 AGO 1999  
PABLO MENDEZ BARRAJAS

CERTIFICA

Que revisados los registros que se llevan en la oficina de Legalizaciones aparece la  
firma del señor **EDUARDO CALADO NOGUERA**, como traductor e interprete  
oficial para los Idiomas INGLES- ESPAÑOL, ESPAÑOL INGLES, según resolución  
541 del 27 de febrero de 1976

La anterior certificación se expide a solicitud del interesado quien se identifico con  
cedula de ciudadanía 17 177 588 expedida en Bogota

Dada en Santa Fe de Bogota, D C , a los seis (6) de noviembre de 1997

*Blanca Acosta de Garcia*  
BLANCA ACOSTA DE GARCIA  
Jefe Area de Legalizaciones (e)

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO  
DE SANTA FE DE BOGOTA  
HAGO CONSTAR  
QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA  
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA  
SANTA FE DE BOGOTA 25 ABR 2000  
PABLO MENDEZ BARRAJAS

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO  
DE SANTA FE DE BOGOTA  
HAGO CONSTAR  
QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA  
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA  
SANTA FE DE BOGOTA 22 MAR 2000  
PABLO MENDEZ BARRAJAS

COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO  
DE SANTA FE DE BOGOTA  
HAGO CONSTAR  
QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA  
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA  
SANTA FE DE BOGOTA 26 NOV 1997  
PABLO MENDEZ BARRAJAS

\* OBSERVACIONES

Se retiraron los folios

199 → Tarjeta temática

200 → Tarjeta de propietarios

197-198 → Extracto para publicación

202041

16 abril 02

222  
199

Republica de Colombia



Ministerio de Justicia y de Derecho

EL SECRETARIO GENERAL (E) DEL MINISTERIO DE  
JUSTICIA Y DEL DERECHO

CERTIFICA

Que por Resolucion 541 del 27 de febrero de 1976 le fue expedida licencia para ejercer funciones de Traductor e Interprete Oficial en los idiomas INGLÉS y ESPAÑOL al señor EDUARDO CALADO NOGUERA, identificado con la cedula de ciudadania No 17 177 588 expedida en Bogota

Que dicha Resolucion se encuentra vigente en la fecha

Se expide la presente certificacion a solicitud del interesado

Dada en Santa Fe de Bogota D.C. a 14 OCT 1997

ALVARO NAVIEN VARGAS

ICM/mmc

COMO NOTARIO EXTRAORDINARIO ENCARGADO DE SANTA FE DE BOGOTA  
HAGO CONSTAR  
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA  
SANTA FE DE BOGOTA 25 ABR 2000  
PABLO MENDEZ BARRAJAS

COMO NOTARIO EXTRAORDINARIO ENCARGADO DE SANTA FE DE BOGOTA  
HAGO CONSTAR  
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA  
SANTA FE DE BOGOTA 19 JUN 2000  
PABLO MENDEZ BARRAJAS

COMO NOTARIO EXTRAORDINARIO ENCARGADO DE SANTA FE DE BOGOTA  
HAGO CONSTAR  
QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA  
SANTA FE DE BOGOTA 26 NOV 1997  
PABLO MENDEZ BARRAJAS

OFICINA DE PATENTES EUROPEAS  
CERTIFICADO

Por medio del presente documento se certifica que adjunto se encuentra una fiel copia de los registros de Solicitud para Patentes Europeas, tal como se encuentran en los registros originales

Número de Solicitud 99115557 3

Lugar DEN HAAG, DEN

LA HAYA

FECHA 19/06/00

PRESIDENTE DE LA OFICINA DE PATENTES EUROPEAS

Firma I L C HATTEN - HECKMAN

*Eduardo Calado*  
Eduardo Calado - HERRERA  
-TR 101 / 1 7 01 111  
NGL:  
Res 541 febrero de 19 8

204  
201

OFICINA DE PATENTES EUROPEAS

SOLICITUD NO 99115557 3

SOLICITANTE  
F HOFFMAN-LA ROCHE AG  
4070 BASILEA  
SUIZA

FECHA DE REGISTRO 06/08/ /99

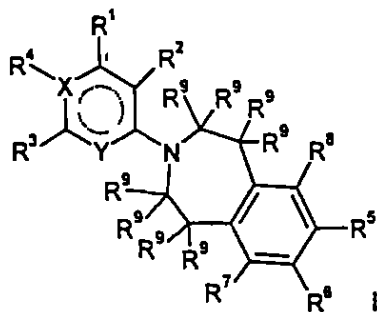
TITULO DE LA INVENCION  
DERIVADOS DE 1, 2, 4, 5-tetrahidro-benzo[d]azepina

*Edwards Calabro*  
Edwards Calabro  
#TR 1011 101R 011 111  
INGLES 2 OL INC 5  
Res 541 1 brira 1 6

202

# REIVINDICACIONES

1 Compuestos de la formula general



en el cual

R<sup>1</sup> significa hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, oxígeno, alcoxi inferior, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-cicloalquilo(C<sub>3</sub> C<sub>6</sub>) -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> CN, - NR<sub>2</sub>-, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> COOR, hidroxilo-alcoxi inferior- alcoxi inferior-alcoxi inferior, - O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub> -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-morfolino -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pirrolidino o -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperidino,

n es 1-4,

R significa hidrógeno o alquilo inferior, independientemente de cada uno, si se encuentra presente más de un R,

R<sup>2</sup> significa nitro o ciano,

R<sup>3</sup> significa hidrógeno, alquilo inferior, =O, =S, cicloalquilo(C<sub>3</sub> C<sub>6</sub>)

1  
2

Edmundo Calvo  
Edmundo Calvo S. de C. V.  
"TRADUCTOR OFICIAL"  
INGLES ESPAÑOL INGLES  
Reg. 541 1 de mayo de 1964

3

$-(CH_2)_n CONR_2$   $-(CH_2)_n SC_6H_5$ , en el cual el grupo de  $-SC_6H_5$  puede ser opcionalmente substituido independientemente de cada uno por uno o tres alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro o grupos de ciano  $-NR_2$ ,  $-(CH_2)_n$ - 1,3-dioxo, 1,3-dihidro-isoindol,  $-(CH_2)_n$  OR,  $-NHCOCH_3$ -,  $(CH_2)_n$ -tetrahidro-pirano-2-iloxi-,  $-(CH_2)_n$ S-alquilo inferior,  $-SR$  o  $-OR$ ,

$R^4$  significa hidrógeno, alquilo inferior,  $-(CH_2)_nCH_2F$ ,  $-(CH_2)_nCF_3$   $-(CH_2)_n$ cicloalquilo( $C_3-C_6$ ), alquilenio inferior,  $-(CH_2)_nCN$ ,  $-(CH_2)_nNR_2$   $-(CH_2)_nCOOR$ , nitro,  $-(CH_2)_n-OR$ ,  $-(CH_2)_n$ - 2-oxo-azepan -1-il,  $-(CH_2)_n$ -morfolino,  $-(CH_2)_n$ -pirrolidino  $(CH_2)_n$ -piperidino o se encuentra ausente, si X es  $-N=$  o  $=N-$ , o en el caso que

$R^3$  es alquilo inferior,  $-NR_2$  o  $-OR$  y

$R^4$  es alquilo inferior,

3  
4  
3  
4

*Eduardo Calado*  
Eduardo Calado  
TRANSLATOR DE  
NOCLE  
Res. 22

207  
204

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> están interconectados mediante un enlace único o doble de carbono- carbono con el propósito de formar un anillo adicional de 5 o 6 miembros,

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> significan hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, nitro, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> o halógeno, o

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> juntos son -O-CH<sub>2</sub>-O-,

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> significan hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, amino, nitro o halógeno,

R<sup>9</sup> significa independientemente de cada uno, hidrógeno o alquilo inferior,

X significa -N=, =N-, -N<, >C= o =C<,

*Eduardo Calvado*  
Eduardo Calvado  
"TRADICION OL"  
Res 541 1 de 1990

- 
- 3
  - 4
  - 5
  - 6
  - 5
  - 6
  - 7
  - 8
  - 9

205 208

Y significa -N=, =N-, -NH-, -CH= o =CH-, y

la línea formada por puntos puede ser un enlace,

como también sus sales farmacéuticamente aceptables

2 Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1, en los cuales R<sup>1</sup> es =O o hidroxil y R<sup>2</sup> es NO<sub>2</sub> y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

3 Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1 y 2, los cuales son

3-Etil-2-metil-5-nitro-6-(1, 2, 4, 5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona,

3-(2-flúor-etil)-2-metil-5-nitro-6-(1, 2, 4, 5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3H-pirimidin-4-ona,

*Eduardo Calvo*  
Eduardo Calvo  
PTR 3111 (1) 11  
Nº  
Rev

1  
2

2-Metil-5-nitro-6-(1, 2, 4, 5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-il)-3-(2, 2,  
2-trifluor-etil)-3H-pirimidin-4-ona o

2 -Metil-5-nitro-6-(1, 2, 4, 5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-  
il)pirimidin-4-ol

4        Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1, en los cuales R<sup>1</sup>  
es =O y R<sup>2</sup> es -CN

5        Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1, los cuales son

2-amino-6-oxo-4-(1, 2, 4, 5-tetrahidro-benzo[d] azepin-3-il)-1,6-  
dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,

6-oxo-4-(1, 2, 4, 5-tetrahidro-benzo[d] azepin-3-il)-1,6- dihidro-  
pirimidin-5-carbonitrilo,

2-etilamino -6-oxo-4-(1, 2, 4, 5-tetrahidro-benzo[d] azepin-3-il)-  
1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,

*EdUARDO CALADO*  
Eduardo Calado Noguera  
"TRADUCTOR OFICIAL"  
NCL  
Rta 541 1.º brico

---

1  
2

2017

1, 2-dimetil-6-oxo-4-(1, 2, 4, 5-tetrahidro-benzo[d] azepin-3-il)-  
1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,

1-etil-2-metil-6-oxo-4-(1, 2, 4, 5-tetrahidro-benzo[d] azepin-3-il)-  
1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,

2-amino -1-etil-6-oxo-4-(1, 2, 4, 5-tetrahidro-benzo[d] azepin-3-il)-  
1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,

1-ciclopropilmetil-2-metil-6-oxo-4-(1, 2, 4, 5-tetrahidro-benzo[d]  
azepin-3-il)-1,6- dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,

1-alil-2-metil-6-oxo-4-(1, 2, 4, 5-tetrahidro-benzo[d] azepin-3-il)-  
1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,

1-cianometil-2-metil-6-oxo-4-(1, 2, 4, 5-tetrahidro-benzo[d] azepin-  
3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,

1-(2-dimetilamino-etil)-2-metil-6-oxo-4-(1, 2, 4, 5-tetrahidro-  
benzo[d] azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,

Edwardo Calado  
FARMACIA CALADO SINGAPORE  
-TR...  
Res 441

208  
2/11

1-isopropil-6-oxo-4-(1, 2, 4, 5-tetrahidro-benzo[d] azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,

1-(2-hidroxi-etil)- 6-oxo-4-(1, 2, 4, 5-tetrahidro-benzo[d] azepina-3-il)-1,6-dihidro-pirimidina-5-carbonitrilo y

2-(2-hidroxi-etil)- 6-oxo-4-(1, 2, 4, 5-tetrahidro-benzo[d] azepin-3-il)-1,6-dihidro-pirimidin-5-carbonitrilo,

6 Un medicamento que consiste de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones de la 1-5, como también las sales farmacéuticamente aceptables del mismo y excipientes farmacéuticamente aceptables

7 Un medicamento de acuerdo a la reivindicación 6 para el control y la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos, tales como la epilepsia, infartos, dolor agudo y crónico, psicosis, esquizofrenia, trastornos cognoscitivos por el mal de Alzheimer's, déficits de la memoria, funciones cerebrales restringidas debido a operaciones de derivación o transplantes, bajo suministro de sangre al cerebro, lesiones en la columna vertebral, lesiones en la cabeza, hipoxia causada por embarazo, infarto

*Edwardo Colilla*  
INSTRUMENTOS  
NACIONALES  
Reg. 541

cardíaco, hipoglicemia, Corea de Huntington, ALS, demencia causada por SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos como también por condiciones que conllevan funciones de deficiencia de glutamato, tales como por ej espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, psicosis, adicción a opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresión

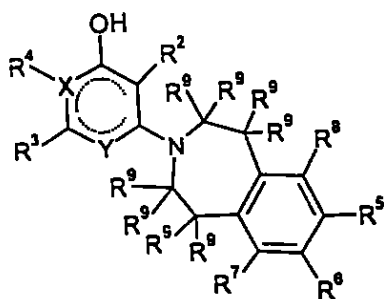
8 El uso de compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-5, como también sales farmacéuticas aceptables de los mismos, que controlan o previenen la enfermedad y , respectivamente, para la producción de medicamentos correspondientes

9 Compuestos de acuerdo a la reivindicación 1, como también las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para el control o la prevención de trastornos neurológicos agudos y/o crónicos

10 Un proceso para la fabricación de compuestos de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones de la 1-5 como también de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, cuyo proceso consiste de

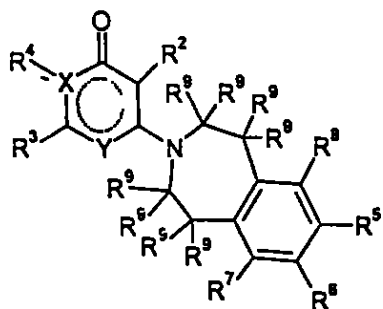
*Eduardo Calles*  
Eduardo Calles  
ESTRATEGIA  
INGL  
Res 54

a) reaccionar el compuesto de la formula



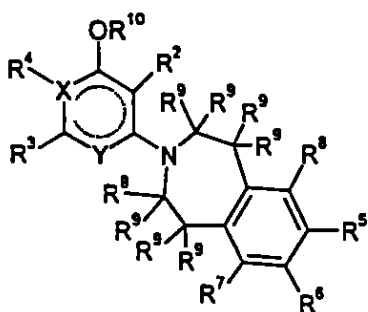
I-1

en un compuesto de la formula



I-2

o en un compuesto de la formula



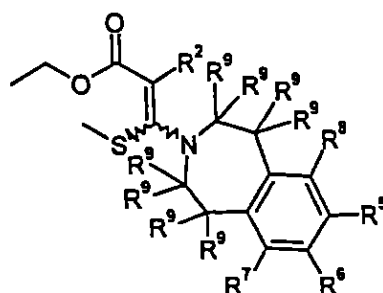
I-3

Eduardo Calvo 1H  
 Traductor de Colado  
 "TRADUCCION O HALL  
 NGLE" 57 501 1  
 R 2 6

21/8  
211'

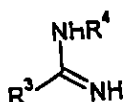
en el cual  $R^2 - R^9$  tienen el mismo significado que se les da en la reivindicación 1, y  $R^{10}$  es alquilo inferior,  $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo ( $C_3 - C_6$ ),  $(CH_2)_nCN$ , hidróxi-alquilo inferior, alcoxi inferior- alquilo inferior,  $-(CH_2)_nCF_3$ ,  $-(CH_2)_nNR_2$  -  $(CH_2)$ -morfolino, y  $-(CH_2)$ -pirrolidino o  $-(CH_2)$ -piperidino, o

b) reaccionar el compuesto de la formula



II, Z y/o E

con un compuesto de la formula

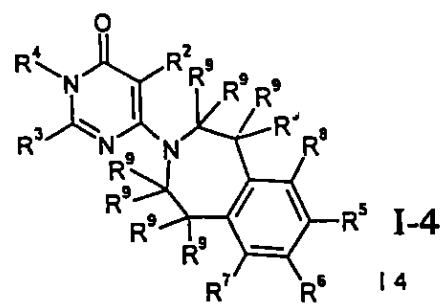


2  
9  
10

III  
Eduardo Calado  
-TR 1  
NGLES LOPANOL II GLEs  
Res 541 Febrero de 19 6  
12

2/2 2/5

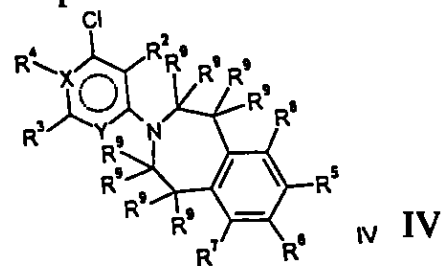
en un compuesto de la formula



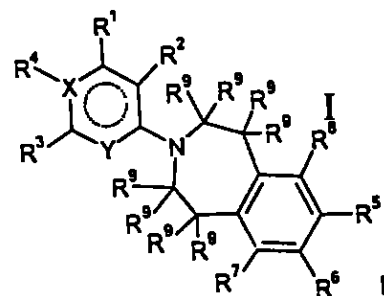
en el cual los sustituyentes son como estan señalados en la reivindicación 1,

o,

c) reaccionar un compuesto de la formula



en un compuesto de la formula



*Eduardo Calvo*  
Editor  
"TRADICION DE LA LUCHA"  
RUS 51 145 10 19 6



212/2/7

convertir un compuesto de la formula I en una sal farmacéuticamente  
aceptable

11 Compuestos de acuerdo a las reivindicaciones 1-5, cuando  
estos son preparados de acuerdo a la reivindicación 10

12 El invento tal como anteriormente se presentó

*Edwardo Calles*  
Fdu 11 2 11  
"TR 411" - INCL 1  
NCL 11 - febrero 11  
Res 541

---



Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-  
gen stimmen mit der  
ursprünglich eingereichten  
Fassung der auf dem näch-  
sten Blatt bezeichneten  
europäischen Patentanmel-  
dung überein

The attached documents  
are exact copies of the  
European patent application  
described on the following  
page as originally filed

Les documents fixés à  
cette attestation sont  
conformes à la version  
initialement déposée de  
la demande de brevet  
européen spécifiée à la  
page suivante

Patentanmeldung Nr

Patent application No

Demande de brevet n°

99115557 3

Der Präsident des Europäischen Patentamts  
im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p o

I L C HATTEN-HECKMAN

DEN HAAG, DEN  
THE HAGUE, 19/06/00  
LA HAYE, LE



Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

216

**Blatt 2 der Bescheinigung  
Sheet 2 of the certificate  
Page 2 de l'attestation**

Anmeldung Nr.  
Application no.  
Demande n. 99115557 3

Anmeldetag  
Date of filing  
Date de dépôt 06/08/99

Anmelder  
Applicant(s)  
Demandeur(s)  
F HOFFMANN-LA ROCHE AG  
4070 Basel  
SWITZERLAND

Bezeichnung der Erfindung  
Title of the invention  
Titre de l'invention  
1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin derivatives

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat  
State  
Pays

Tag  
Date  
Date

Aktenzeichen  
File no.  
Numéro de dépôt

Internationale Patentklassifikation  
International Patent classification  
Classification internationale des brevets

/

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten  
Contracting states designated at date of filing AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LU/MC/NL/PT/SE  
Etats contractants désignés lors du dépôt

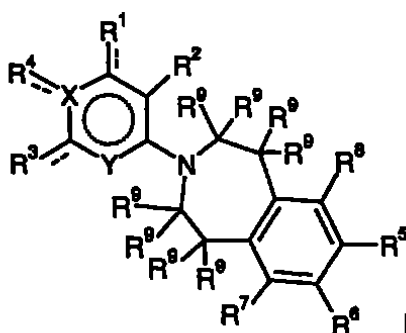
Bemerkungen  
Remarks  
Remarques

2/2

**EPO - Munich**  
**52**

06. Aug 1999

The present invention is concerned with 1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin derivatives of the general formula



**R<sup>1</sup>** signifies hydrogen, hydroxy, lower alkyl, oxygen, lower alkoxy, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, -NR<sub>2</sub>, -S(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR, hydroxy-lower-alkoxy, lower-alkoxy-lower-alkoxy, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>2</sub>, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-morpholino, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-pyrrolidino or -O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-piperidino,

R signifies hydrogen or lower alkyl, independently from each other, if more than one R is present,

**R<sup>3</sup>** signifies hydrogen, lower alkyl, =O, =S, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CONR<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, wherein the -SC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-group may be optionally substituted

Pop/04 08 1999

- 2 -

independently from each other by one to three lower alkyl, lower alkoxy, halogen, nitro or cyano groups,  $-NR_2$ ,  $-(CH_2)_n$ -1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol,  $-(CH_2)_nOR$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-(CH_2)_n$ -tetrahydro-pyran-2-yloxy,  $-(CH_2)_nS$ -lower alkyl,  $-SR$  or  $-OR$ ,

5  $R^4$  signifies hydrogen, lower alkyl,  $-(CH_2)_nCH_2F$ ,  $-(CH_2)_nCF_3$ ,  $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ cycloalkyl, lower alkylen,  $-(CH_2)_nCN$ ,  $-(CH_2)_nNR_2$ ,  $-(CH_2)_nCOOR$ , nitro,  $-(CH_2)_nOR$ ,  $-(CH_2)_n$ -2-oxo-azepan-1-yl,  $-(CH_2)_n$ -morpholino,  $-(CH_2)_n$ -pyrrolidino,  $-(CH_2)_n$ -piperidino or is absent, if X is  $-N=$  or  $=N-$ , or if

10  $R^3$  is lower alkyl,  $-NR_2$  or  $-OR$  and

$R^4$  is lower alkyl,

$R^3$  and  $R^4$  are interconnected via carbon-carbon single or double bond in order to form an additional 5 or 6 membered ring;

15  $R^5$ ,  $R^6$  signify hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, amino, nitro,  $-SO_2NH_2$  or halogen, or

$R^5$  and  $R^6$  are together  $-O-CH_2-O-$ ,

$R^7$ ,  $R^8$  signify hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, amino, nitro or halogen,

$R^9$  signify, independently of each other, hydrogen or lower alkyl,

X signifies  $-N=$ ,  $=N-$ ,  $-N<$ ,  $>C=$  or  $=C<$ ,

20 Y signifies  $-N=$ ,  $=N-$ ,  $-NH-$ ,  $-CH=$  or  $=CH-$ , and

the dotted line may be a bond,

as well as with their pharmaceutically acceptable salts

It has surprisingly been found that the compounds of general formula I are antagonists at metabotropic glutamate receptors

25 In the central nervous system (CNS) the transmission of stimuli takes place by the interaction of a neurotransmitter, which is sent out by a neuron, with a neuroreceptor

27  
218

- 3 -

L-glutamic acid, the most commonly occurring neurotransmitter in the CNS, plays a critical role in a large number of physiological processes. The glutamate-dependent stimulus receptors are divided into two main groups. The first main group forms ligand-controlled ion channels. The metabotropic glutamate receptors (mGluR) belong to the second main group and, furthermore, belong to the family of G-protein-coupled receptors.

At present, eight different members of these mGluRs are known and of these some even have sub-types. On the basis of structural parameters, the different second messenger signaling pathways and the different affinity to low-molecular weight chemical compounds, these eight receptors can be sub-divided into three sub-groups

mGluR1 and mGluR5 belong to group I, mGluR2 and mGluR3 belong to group II and mGluR4, mGluR6, mGluR7 and mGluR8 belong to group III

Ligands of metabotropic glutamate receptors belonging to the first group can be used for the treatment or prevention of acute and/or chronic neurological disorders such as epilepsy, stroke, chronic and acute pain, psychosis, schizophrenia, Alzheimer's disease, cognitive disorders and memory deficits

Other treatable indications in this connection are restricted brain function caused by bypass operations or transplants, poor blood supply to the brain, spinal cord injuries, head injuries, hypoxia caused by pregnancy, cardiac arrest and hypoglycaemia. Further treatable indications are Huntington's chorea, amyotrophic lateral sclerosis (ALS), dementia caused by AIDS, eye injuries, retinopathy, idiopathic parkinsonism or parkinsonism caused by medicaments as well as conditions which lead to glutamate-deficiency functions, such as e.g. muscle spasms, convulsions, migraine, urinary incontinence, nicotine addiction, opiate addiction, anxiety, vomiting, dyskinesia and depression

Objects of the present invention are compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts per se and as pharmaceutically active substances, their manufacture, medicaments based on a compound in accordance with the invention and their production as well as the use of the compounds in accordance with the invention in the control or prevention of illnesses of the aforementioned kind, and, respectively, for the production of corresponding medicaments

- 4 -

Preferred compounds of formula I in the scope of the present invention are those, in which

$R^1$  is =O or hydroxy and  $R^2$  is  $\text{NO}_2$

The following are examples of such compounds

- 5 3-Ethyl-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one,  
3-(2-fluoro-ethyl)-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one,  
2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-  
10 3H-pyrimidin-4-one or  
2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol

Compounds of formula I, in which

$R^1$  is =O and  $R^2$  is -CN are also preferred

The following are examples of such compounds

- 15 2-Amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,  
6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,  
2-ethylamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,  
20 1,2-dimethyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,  
1-ethyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,  
2-amino-1-ethyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-  
25 pyrimidine-5-carbonitrile,  
1-cyclopropylmethyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,  
1-allyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,

1-cyanomethyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,

1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,

5 1-isopropyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,

1-(2-hydroxy-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile and

10 2-(2-hydroxy-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

The term "lower alkyl" used in the present description denotes straight-chain or branched saturated hydrocarbon residues with 1-7 carbon atoms, preferably with 1-4 carbon atoms, such as methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl and the like

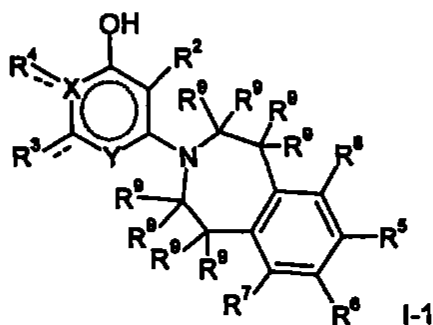
15 The term "lower alkylen" used in the present description denotes straight-chain or branched unsaturated hydrocarbon residues with 2-7 carbon atoms, preferably with 2-4 carbon atoms

The term "lower alkoxy" denotes a lower alkyl residue in the sense of the foregoing definition bonded via an oxygen atom

The term "halogen" embraces fluorine, chlorine, bromine and iodine

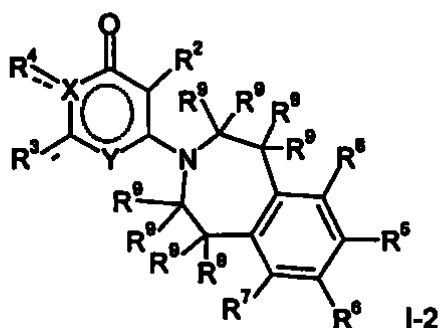
20 The compounds of general formula I and their pharmaceutically acceptable salts can be manufactured by

a) reacting a compound of the formula

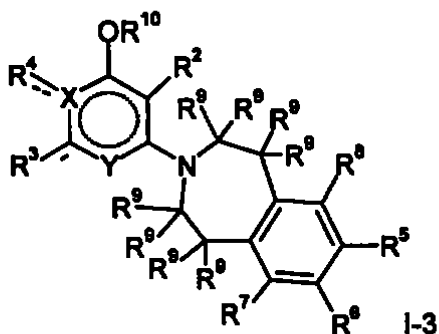


to a compound of formula

- 6 -

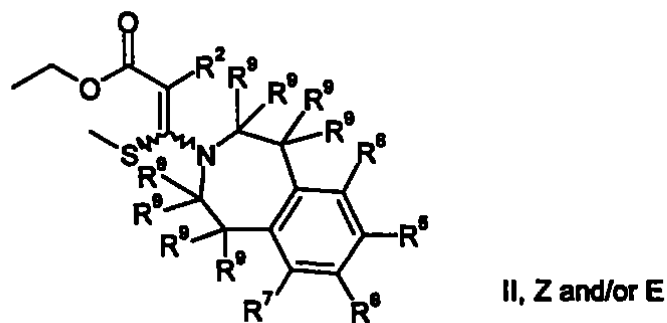


or to a compound of formula

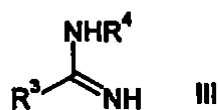


wherein  $R^2 - R^9$  have the significances given above and  $R^{10}$  is lower alkyl,  $-(CH_2)_n-(C_3-$   
 5  $C_6)$ cycloalkyl,  $-(CH_2)_nCN$ , hydroxy-lower-alkyl, lower-alkoxy-lower-alkyl,  $-(CH_2)_nCF_3$ ,  $-(CH_2)_nNR_2$ ,  $-(CH_2)_n$ -morpholino,  $-(CH_2)_n$ -pyrrolidino or  $-(CH_2)_n$ -piperidino, or

b) reacting a compound of formula



with a compound of formula

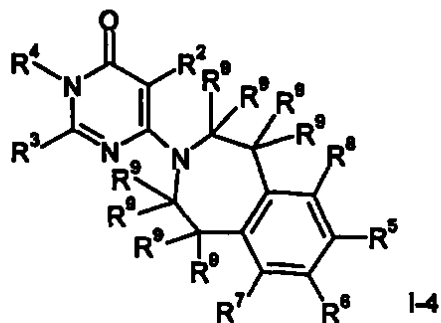


10

to a compound of formula

273  
220

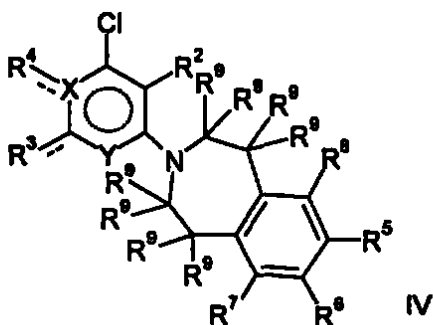
- 7 -



wherein the substituents are described above,

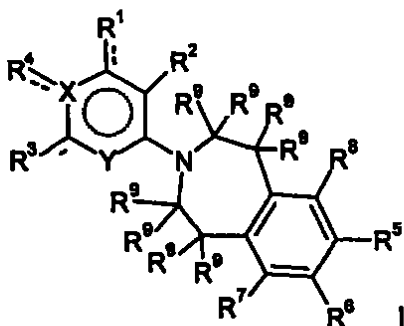
or

c) reacting a compound of formula



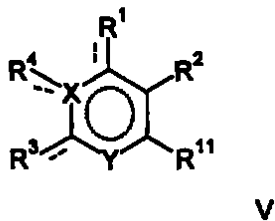
5

to a compound of formula



wherein the substituents are given above, or

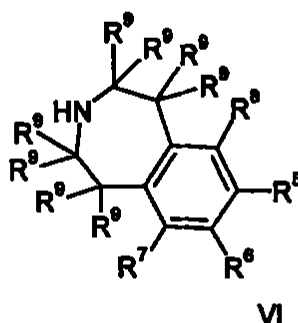
d) reacting a compound of formula



10

- 8 -

with a compound of formula



to a compound of formula I, wherein  $R^{11}$  in formula V is fluoro, chloro, bromo or a trifluoro-methansulfonyloxy group,

5 and, if desired,

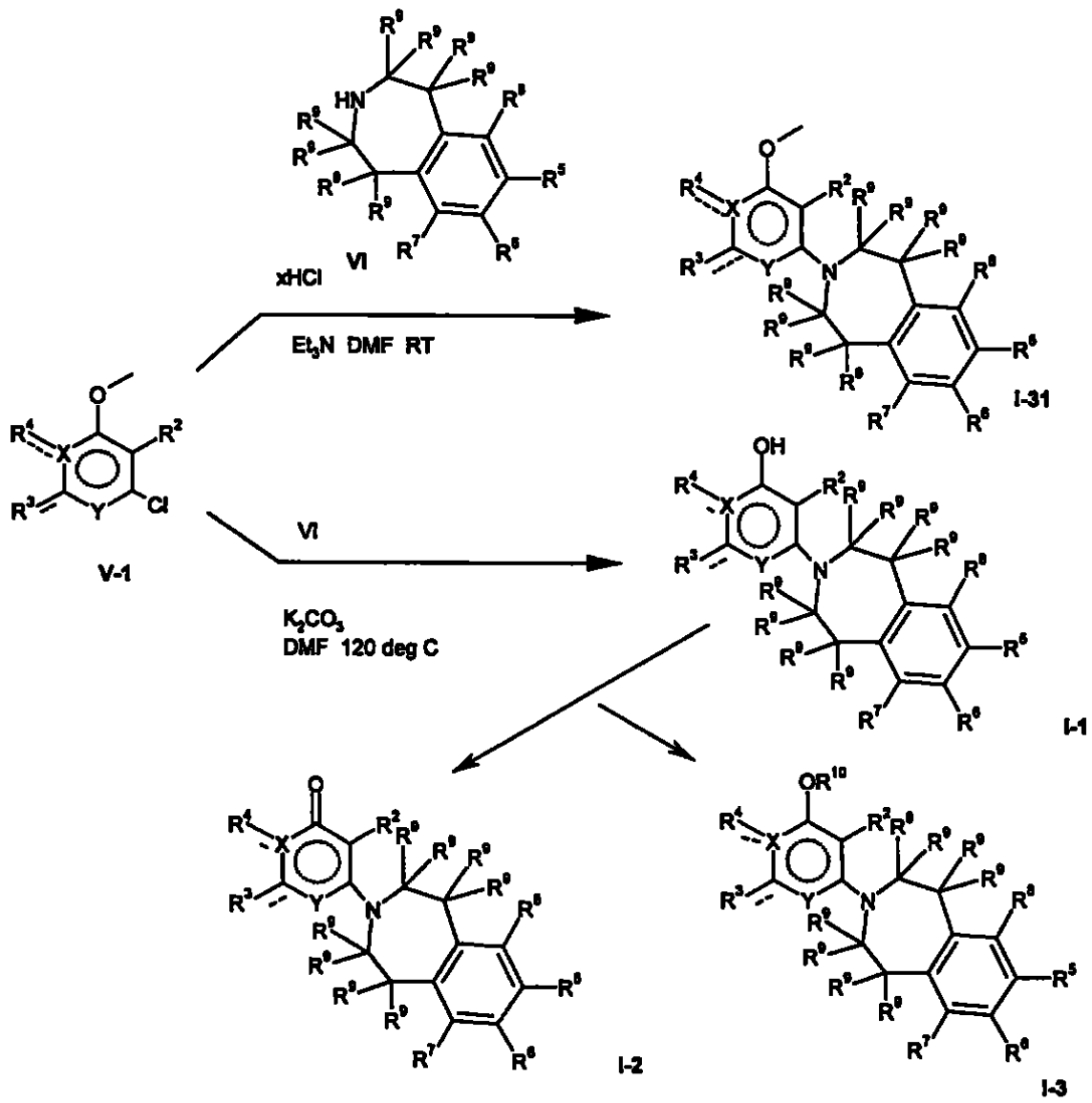
converting a functional group in a compound of formula I into another functional group and, if desired,

converting a compound of formula I into a pharmaceutically acceptable salt

In the following schemes 1 – 5 and in Examples 1 – 100 the reaction steps and  
10 reaction variants a) – d) are described in more detail

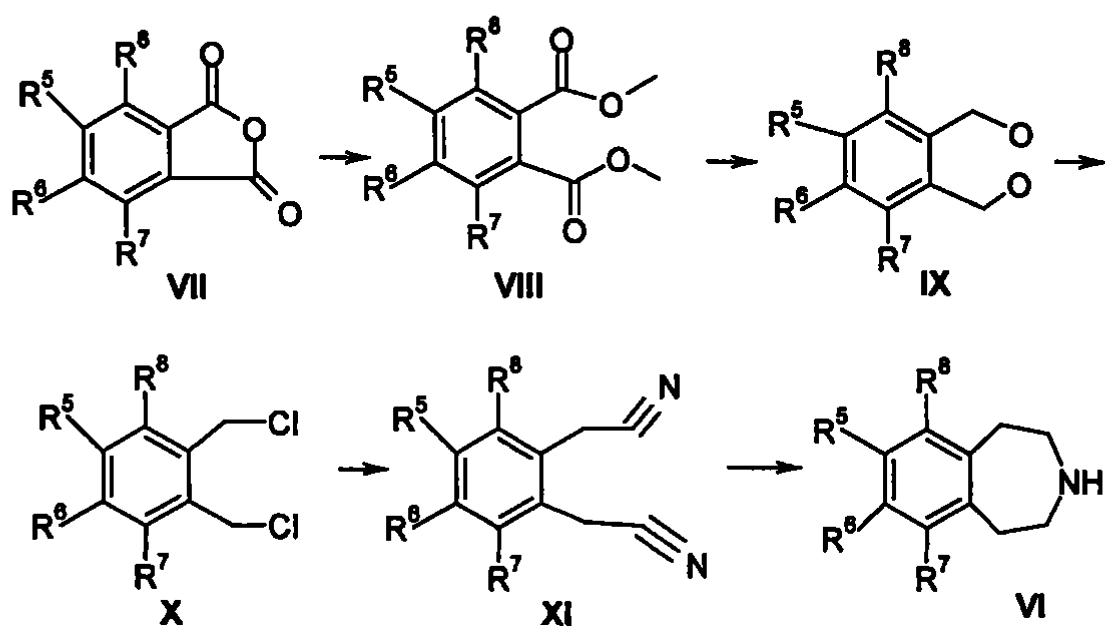
274  
225

Scheme I

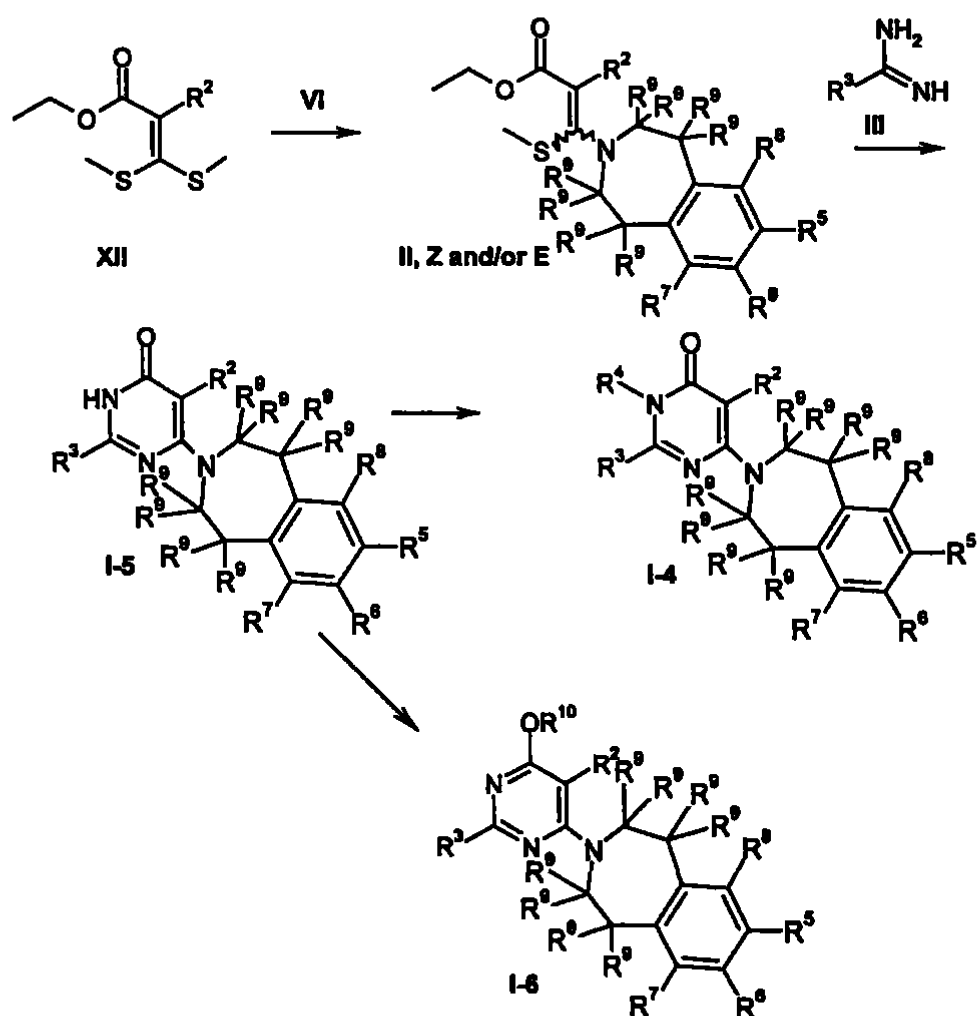


- 10 -

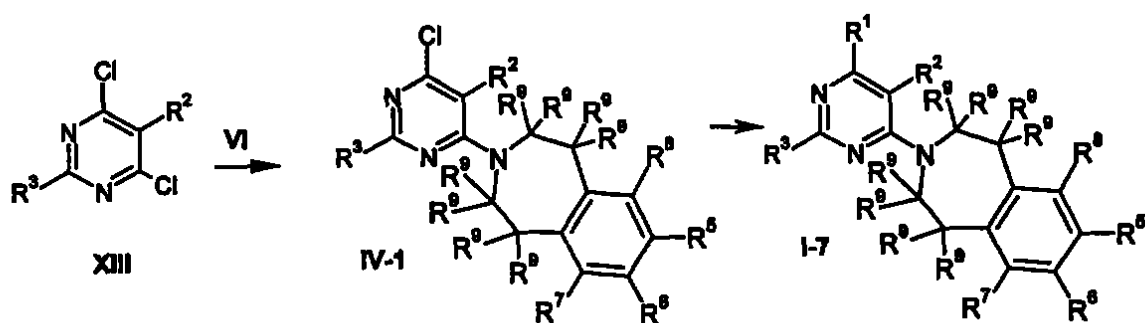
Scheme II



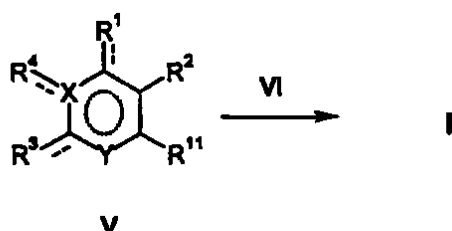
Scheme III



## Scheme IV



## Scheme V



Chloro-methoxy-nitro or cyano pyrimidines V-1 (Scheme I) are known [e g 6-chloro-4-methoxy-2-methyl-5-nitro-pyrimidine Helv (1958), 41, 1806] or can be prepared in analogy to procedures described for known compounds, e g from 4,6-dichloro-5-cyano-pyrimidine [Monatshefte Chemie (1965), 96, 1573-1578] and sodium methoxide in methanol at low temperature, preferably between -20 °C and + 20 °C They react with optionally substituted benzazepines VI in the presence of a base like triethylamine in solvents like N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, acetone, methyl-ethylketone or tetrahydrofuran at temperatures between 0 °C and 100 °C to the tertiary amines I-31, at elevated temperatures however, preferentially 100 °C to 150 °C in the presence of potassium carbonate in solvents like N,N-dimethylformamide or N-methylpyrrolidone the tertiary amines are formed I-1 where simultaneously the methoxy group is transformed into a hydroxy group Known analogues of V-1 bearing a carbonyl function instead of the methoxy moiety, e g 2-amino-6-chloro-5-nitro-4(2H)-pyrimidinone [J Chem Soc 1964, 4769-4774] react with optionally substituted benzazepines VI at elevated temperatures, preferentially 100 °C to 150 °C in the presence of potassium carbonate, triethylamine or ethyl-diisopropylamine in solvents like N,N-dimethylformamide or N-methylpyrrolidone to adducts I-1 Alkylation of adducts I-1 using optionally substituted alkyl halides, tosylates or mesylates in solvents like ethanol,

- 12 -

methanol, dichloromethane, chloroform, N,N-dimethylformamide, dimethylsulfoxide, acetone, methyl-ethylketone or tetrahydrofuran in the presence of base like alkali carbonates, e g sodium, potassium or cesium carbonate, tertiary amines like triethylamine or ethyl-diisopropylamine, alkali methyl hydrides, like sodium or potassium hydride, or  
5 phase transfer catalysts like benzyl-trimethylammonium chloride in the presence of solid or concentrated aqueous sodium hydroxide gives variable mixtures of N- and/ or O-alkylated products I-2 and I-3

Benzazepines VI with various substitution patterns in the benzene part optionally bearing additional alkyl substituents in the azepine ring (e g 1,1,5,5-tetramethyl-2,3,4,5-  
10 tetrahydro-1H-3-benzazepine [Ger Offen, DE 1921861 691120; CAS 72 31646]) are known [see e g J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] or can be prepared as outlined in Scheme II (compare J Med Chem (1984) 27, 918-921 describing a similar reaction sequence) Transformation of optionally substituted phthalic anhydrides into the  
15 corresponding dimethylesters using sulfuric acid in methanol at reflux, followed by reduction of the diester with lithiumaluminium hydride in ether or tetrahydrofuran between room temperature and 60 °C and transformation of the so formed diols IX using thionylchloride in a solvent like toluene or dichloromethane the presence of a base like pyridine between room temperature and 60 °C yields dichlorides X The further  
20 transformation of dichlorides X into dinitriles XI can be performed using sodium or potassium cyanide in solvents like dimethylsulfoxide or N,N-dimethylformamide between room temperature and 80 °C Reductive cyclisation of dinitriles XI into benzazepines VI can then be performed with raney nickel in a mixture of conc aq ammonia and ethanol at temperatures around 100 °C as described in J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83

Bis(methylthio)-acrylates XII react with optionally substituted benzazepines VI in  
25 the presence of bases like potassium carbonate and/or triethylamine in solvents like ethanol, methanol, acetone or methyl-ethylketone at temperatures between room temperature and 100 °C to adducts II, which can be formed as Z-isomer, as mixture of E and Z isomers or as E isomer (Scheme III) Adducts II can be reacted with amidines, urea or thiourea derivatives III either in the presence of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene in  
30 N,N-dimethylformamide or dimethylsulfoxide at temperatures between 70 °C and 140 °C or in the presence of sodium ethylate in ethanol preferentially at reflux thus yielding pyrimidinones I-5 Pyrimidinones I-5 can then be alkylated as described for the sequence I-1 => I-2 and I-3 in Scheme I

Selective monosubstitution of di-chloro pyrimidines XIII (Scheme IV) with  
35 optionally substituted benzazepines VI can be performed in solvents like N,N-dimethylformamide or dimethylsulfoxide in presence of a base like triethylamine at temperatures between -10 °C and room temperature producing mono-chloro pyrimidines

276  
223

IV-1 The remaining chloro atom in compounds IV-1 can then be replaced by i) alkoxy functions by treatment with an alcoholate in the corresponding alcohol as solvent or in an inert solvent like tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamide or dimethylsulfoxide at temperatures between room temperature and 100 °C, by ii) amino functions by treatment  
5 with an amine in an inert solvent like tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamide or dimethylsulfoxide at temperatures between room temperature and 100 °C, by iii) thio functions by treatment of a thiol in the presence of a base like triethylamine in an alcohol, N,N-dimethylformamide or dimethylsulfoxide at temperatures between room temperature and 100 °C The replacement of the chloro-group by a hydroxy function is preferentially  
10 performed in a two step procedure a 4-methoxy-benzyloxy function is introduced first by reacting IV-1 with the corresponding alcoholate as described above followed by treatment with methanolic hydrogen chloride at temperatures between 0 °C and 50 °C

Benzazepine pyridine or benzene compounds I (Scheme V) are prepared from the corresponding pyridine or benzene derivatives V with R<sup>11</sup> being a fluoro, chloro, bromo or  
15 a trifluoro-methansulfonyloxy function The reaction with optionally substituted benzazepines VI is preferentially performed in the presence of a base like potassium carbonate or triethylamine in solvents like methanol, ethanol, acetonitril, tetrahydrofuran, acetone, methyl-ethylketone, N,N-dimethylformamide or dimethylsulfoxide at temperatures between room temperature and 140 °C

20 The pharmaceutically acceptable salts can be manufactured readily according to methods known per se and taking into consideration the nature of the compound to be converted into a salt. Inorganic or organic acids such as, for example, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, nitric acid, phosphoric acid or citric acid, formic acid, fumaric acid, maleic acid, acetic acid, succinic acid, tartaric acid, methanesulphonic acid,  
25 p-toluenesulphonic acid and the like are suitable for the formation of pharmaceutically acceptable salts of basic compounds of formula I Compounds which contain the alkali metals or alkaline earth metals, for example sodium, potassium, calcium, magnesium or the like, basic amines or basic amino acids are suitable for the formation or pharmaceutically acceptable salts of acidic compounds of formula I

30 The compounds of formula I and their pharmaceutically acceptable salts are, as already mentioned above, metabotropic glutamate receptor antagonists and can be used for the treatment or prevention of acute and/or chronic neurological disorders, such as epilepsy, stroke, chronic and acute pain, psychosis, schizophrenia, Alzheimer's disease, cognitive disorders, memory deficits and psychosis Other treatable indications are  
35 restricted brain function caused by bypass operations or transplants, poor blood supply to the brain, spinal cord injuries, head injuries, hypoxia caused by pregnancy, cardiac arrest

- 14 -

and hypoglycaemia Further treatable indications are Huntington's chorea, ALS, dementia caused by AIDS, eye injuries, retinopathy, idiopathic parkinsonism or parkinsonism caused by medicaments as well as conditions which lead to glutamate-deficient functions, such as e g muscle spasms, convulsions, migraine, urinary incontinence, nicotine  
5 addiction, psychoses, opiate addiction, anxiety, vomiting, dyskinesia and depression

The compounds of the present invention are group I mGluR antagonists

cDNA encoding rat mGluR1a receptor obtained from Prof S Nakanishi (Kyoto, Japan) was transiently transfected into HEK-EBNA cells using a procedure described by Schlaeger et. al, New Dev New Appl Anim Cell Techn, Proc. ESACT Meet, 15<sup>th</sup> (1998),  
10 105-112 and 117-120  $[Ca^{2+}]_i$  measurements were performed on mGluR1a transfected HEK-EBNA cells after incubation of the cells with Fluo-3 AM (0.5  $\mu$ M final concentration) for 1 hour at 37°C followed by 4 washes with assay buffer (DMEM supplemented with Hank's salt and 20 mM HEPES  $[Ca^{2+}]_i$  measurements were done using a fluorometric imaging plate reader (FLIPR, Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA) 10  $\mu$ M  
15 glutamate as agonist was used to evaluate the potency of the antagonists

The inhibition (antagonists) curves were fitted with a four parameter logistic equation giving  $IC_{50}$ , and Hill coefficient using the iterative non linear curve fitting software Origin (Microcal Software Inc, Northampton, MA, USA)

The preferred compounds have an  $IC_{50}$  range of 0,001 – 1,00  $\mu$ M

20 The compounds of formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof can be used as medicaments, e g in the form of pharmaceutical preparations The pharmaceutical preparations can be administered orally, e g in the form of tablets, coated tablets, dragées, hard and soft gelatine capsules, solutions, emulsions or suspensions However, the administration can also be effected rectally, e g in the form of suppositories,  
25 or parenterally, e g in the form of injection solutions

The compounds of formula I and pharmaceutically acceptable salts thereof can be processed with pharmaceutically inert, inorganic or organic carriers for the production of pharmaceutical preparations Lactose, corn starch or derivatives thereof, talc, stearic acid or its salts and the like can be used, for example, as such carriers for tablets, coated tablets,  
30 dragées and hard gelatine capsules Suitable carriers for soft gelatine capsules are, for example, vegetable oils, waxes, fats, semi-solid and liquid polyols and the like, depending on the nature of the active substance no carriers are, however, usually required in the case

- 15 -

224

of soft gelatine capsules Suitable carriers for the production of solutions and syrups are, for example, water, polyols, sucrose, invert sugar, glucose and the like Adjuvants, such as alcohols, polyols, glycerol, vegetable oils and the like, can be used for aqueous injection solutions of water-soluble salts of compounds of formula I, but as a rule are not necessary

5 Suitable carriers for suppositories are, for example, natural or hardened oils, waxes, fats, semi-liquid or liquid polyols and the like

In addition, the pharmaceutical preparations can contain preservatives, solubilizers, stabilizers, wetting agents, emulsifiers, sweeteners, colorants, flavorants, salts for varying the osmotic pressure, buffers, masking agents or antioxidants They can also contain still  
10 other therapeutically valuable substances

As mentioned earlier, medicaments containing a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a therapeutically inert excipient are also an object of the present invention, as is a process for the production of such medicaments which comprises bringing one or more compounds of formula I or pharmaceutically  
15 acceptable salts thereof and, if desired, one or more other therapeutically valuable substances into a galenical dosage form together with one or more therapeutically inert carriers

The dosage can vary within wide limits and will, of course, be fitted to the individual requirements in each particular case In general, the effective dosage for oral or parenteral  
20 administration is between 0.01-20 mg/kg/day, with a dosage of 0.1-10 mg/kg/day being preferred for all of the indications described The daily dosage for an adult human being weighing 70 kg accordingly lies between 0.7-1400 mg per day, preferably between 7 and 700 mg per day

Finally, as mentioned earlier, the use of compounds of formula I and of  
25 pharmaceutically acceptable salts thereof for the production of medicaments, especially for the control or prevention of acute and/or chronic neurological disorders of the aforementioned kind, is also an object of the invention

#### Example 1

##### 2-Methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol

30 A suspension of 2.0 g (9.8 mmol) of 2-methyl-4-methoxy-5-nitro-6-chloro-pyrimidine [Helv (1958), 41, 1806], 1.98 g (10.8 mmol) 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] and 4.08 g (29.5 mmol) potassium carbonate in 40 ml N,N-dimethylformamide was stirred at 120 °C for 2 hours

- 16 -

The reaction mixture was then allowed to cool to room temperature, poured into 150 ml of an ice/water mixture and extracted three times with 200 ml of dichloromethane. The combined organic phases were washed twice with 100 ml of water, dried over magnesium sulphate, evaporated under reduced pressure and dried in a high vacuum. Crystallization from ethyl acetate/methanol gave 1.95 g (6.5 mmol), 66.1%, 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol as a yellow solid, m.p. >200 °C, MS  $[M+H]^+ = 301$ .

#### Example 2

##### 10 3-Ethyl-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one

From 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol and iodoethane, potassium carbonate in N,N-dimethylformamide (r.t.), yellow solid, m.p. 145-147 °C, MS  $[M+H]^+ = 329$ , see example 3.

#### Example 3

##### 15 3-(6-Ethoxy-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

A suspension of 0.30 g (1.0 mmol) of 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol, 0.24 g (1.5 mmol) ethyl iodide and 0.28 g (2.0 mmol) potassium carbonate in 10.0 ml N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was then poured into 50 ml of an ice/water mixture and extracted three times with 100 ml of dichloromethane. The combined organic phases were washed twice with 50 ml of water, dried over magnesium sulphate, evaporated under reduced pressure and dried in a high vacuum. The thus obtained crude product was purified by chromatography on silica gel using a 9:1 to 1:1 v/v mixture of hexane and ethyl acetate as eluent to yield 0.245 g (0.746 mmol), 74.6%, of 3-ethyl-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one as yellow solid, m.p. 145-147 °C, MS  $[M+H]^+ = 329$ , and 0.070 g (0.213 mmol), 21.3%, of 3-(6-ethoxy-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine as yellow oil, MS  $[M+H]^+ = 329$ .

#### Example 4

##### 30 3-(6-Methoxy-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

A solution of 0.204 g (1.0 mmol) of 2-methyl-4-methoxy-5-nitro-6-chloro-pyrimidine [Helv (1958), 41, 1806], 0.20 g (1.1 mmol) 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride [J. Heterocycl. Chem. (1971), 8(5), 779-83] and 0.30 g (3.0 mmol)

- 17 -

7/8  
225

triethylamine in 100 ml N,N-dimethylformamide was stirred at room temperature for 60 h. The reaction mixture was then poured into 50 ml of an ice/water mixture and extracted three times with 60 ml of dichloromethane. The combined organic phases were washed twice with 50 ml of water, dried over magnesium sulphate, evaporated under reduced pressure and dried in a high vacuum. The residue obtained was then crystallized from dichloromethane/hexane to yield 0.28 g (0.9 mmol), 90%, 3-(6-methoxy-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine as a yellow solid, m.p. 123-128 °C.

#### Example 5

10

##### 2,3-Dimethyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one

In analogy to the procedure described in example 2, the 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol was treated with methyl iodide in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 2,3-dimethyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one as yellow foam, MS [M+H]<sup>+</sup> = 315.

#### Example 6

##### 3-Butyl-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one

20 From 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol and 1-iodobutane, potassium carbonate in DMF (r.t.) yellow solid, m.p. 158-161 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 357, see example 7.

#### Example 7

##### 3-(6-Butoxy-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

25 In analogy to the procedure described in example 2 the 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol was treated with 1-iodobutane in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 3-butyl-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one as yellow solid, m.p. 158-161 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 357, and the 3-(6-butoxy-2-methyl-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine as yellow oil, MS [M+H]<sup>+</sup> = 357.

#### Example 8

##### 3-Isobutyl-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one

- 18 -

In analogy to the procedure described in example 2 the 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol was treated with 1-iodo-2-methylpropane in N,N-dimethylformamide at 80 °C in the presence of potassium carbonate to yield the 3-isobutyl-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one as light brown oil, MS  $[M+H]^+ = 357$

#### Example 9

##### 3-Isopropyl-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one

In analogy to the procedure described in example 2 the 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol was treated with 2-iodopropane in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 3-isopropyl-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one as yellow oil, MS  $[M+H]^+ = 343$

#### Example 10

##### 3-(2-Fluoro-ethyl)-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one

In analogy to the procedure described in example 2 the 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol was treated with 1-bromo-2-fluoroethane in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate at 50 °C to yield the 3-(2-fluoro-ethyl)-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one as yellow oil, MS  $[M+H]^+ = 347$

#### Example 11

##### 2-Methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-3H-pyrimidin-4-one

In analogy to the procedure described in example 2 the 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol was treated with 2,2,2-trifluoroethyl iodide in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate at 80 °C to yield the 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-3H-pyrimidin-4-one as light brown oil, MS  $[M+H]^+ = 383$

#### Example 12

##### 2-Methyl-5-nitro-3-propyl-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one

- 19 -

226  
227

In analogy to the procedure described in example 2 the 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol was treated with 1-chloropropane in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate at 50 °C to yield 2-methyl-5-nitro-3-propyl-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one  
5 as yellow solid, m p 164-170 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 343

## Example 13

2-Amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

a) A solution of 2 13 g (9 80 mmol) of ethyl 2-cyano-3,3-bis(methylthio)acrylate and 1 80  
10 g (9 80 mmol) 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83], 1 19 g (11 8 mmol) triethylamine and 0 5 g (3 6 mmol) potassium carbonate in 15 ml of ethanol was heated at reflux for 8 h The reaction mixture was then evaporated and the residue chromatographed on silica gel using a 97 3 v/v mixture of dichloromethane and ether as eluent Thus, 2 0 g (6 3 mmol), 64 %, of E and/or Z 2-  
15 cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester were obtained as a yellowish solid, m p 88-93 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 316

b) A solution of 0 253 g (0 80 mmol) of E and/or Z 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester, 0 199 g (1 60 mmol) guanidine nitrate and 0 376 g (2 40 mmol) 1,8-diazabicyclo[5 4 0]undec-7-ene in 1 0 ml of N,N-dimethylformamide was heated at 100 °C for 2 h Then, the reaction mixture was poured  
20 into 10 ml of ice-water, acidified with 1 N hydrogen chloride and the precipitate formed filtered off and washed with water followed by ether There were thus obtained 0 180 g (0 64 mmol), 80 %, of 2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as a colorless solid, m p >200 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 281

25

## Example 14

2,4-Dioxo-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine-5-carbonitrile

A solution of 0 158 g (0 50 mmol) of Z and/or E 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester [example 13 (a)], 0 142 g (0 50  
30 mmol) of S-methylthiourea sulfate and 0 228 g (1 50 mmol) 1,8-diazabicyclo[5 4 0]undec-7-en in 1 0 ml N,N-dimethylformamide was stirred at 100 °C for 3 hours The reaction mixture was then poured into 50 ml of ice-water and filtered off, the filtrate was acidified with 1 N hydrogen chloride and filtered again The combined residues were chromatographed on silica gel using a 2 1 v/v mixture of dichloromethane and ethyl  
35 acetate as eluent There were thus obtained 0 063 g (0 192 mmol), 38 %, of Z and/or E 2-

- 20 -

cyano-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3-ureido-acrylic acid ethyl ester as colorless solid, m p 183-186 °C, MS  $[M]^+ = 328$ , and 0 0087 g (0 031 mmol), 6 1%, of 2,4-dioxo-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p >200 °C, MS  $[M+H]^+ = 283$

5

## Example 15

6-Oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile  
0 070 g (3 0 mmol) sodium were dissolved in 8 0 ml of ethanol, then 0 316 g (1 0 mmol) of Z and/or E 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester [example 13 (a)] and 0 164 g (2 0 mmol) of formamidine hydrochloride  
10 were added and the reaction mixture heated under reflux for 4 h. After evaporation of the solvent, the residue was treated with 30 ml of ice-water followed by 1 N hydrogen chloride and extracted three times with 50 ml of a 95 5 v/v mixture of dichloromethane and methanol. The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and evaporated again. The residue formed was then chromatographed on silica gel using a 98 2  
15 v/v mixture of dichloromethane and methanol as eluent. Thus yielding 0 144 g (0 054 mmol), 54%, of 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m.p >200 °C, MS  $[M]^+ = 266$

## Example 16

4-Oxo-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine-5-carbonitrile  
20

In analogy to the procedure described in example 15 the Z and/or E 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester [example 13 (a)] and thiourea dissolved in ethanol were heated at reflux in the presence of sodium ethylate to yield the 4-oxo-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p >200 °C, MS  
25  $[M]^+ = 299$

## Example 17

2-Methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

30 A solution of 0 158 g (0 50 mmol) of Z and/or E 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester [example 13 (a)], 0 0975 g (1 0 mmol) acetamidine hydrochloride and 0 235 g (1 5 mmol) 1,8-diazabicyclo[5 4 0]undec-7-en in 1 0 ml N,N-dimethylformamide was stirred at 100 °C for 2 hours. The reaction mixture was then poured into 30 ml of ice-water and acidified with 1 N hydrogen chloride  
35 The residue formed was filtered off and then chromatographed on silica gel using a 95 5

- 21 -

270  
227

v/v mixture of dichloromethane and methanol as eluent. There was thus obtained 0.0965 g (0.34 mmol), 69 %, of 2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p >200 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 281

## Example 18

5 2-Cyclopropyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 15 the Z and/or E 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester [example 13 (a)] was treated with cyclopropylcarbamidine hydrochloride in ethanol in the  
10 presence of sodium ethylate at reflux to yield the 2-cyclopropyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p >200 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 307

## Example 19

15 2-[5-Cyano-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidin-2-yl]-acetamide

In analogy to the procedure described in example 17 the Z and/or E 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester [example 13 (a)] was treated with malonamidine hydrochloride and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in N,N-dimethylformamide at 100 °C to yield the 2-[5-  
20 cyano-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidin-2-yl]-acetamide as light yellow solid, m p >200 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 324

## Example 20

6-Oxo-2-phenylsulfanylmethyl-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

25 In analogy to the procedure described in example 17 the Z and/or E 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester [example 13 (a)] was treated with 2-(phenylthio)acetamidine hydrochloride and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in N,N-dimethylformamide at 100 °C to yield the 6-oxo-2-phenylsulfanylmethyl-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-  
30 pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 189-194 °C, MS [M+ H]<sup>+</sup> = 389

- 22 -

## Example 21

2-Dimethylamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 17 the Z and/or E 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester [example 13 (a)] was treated with 1,1-dimethyl-guanidine-sulfate and 1,8-diazabicyclo[5 4 0]undec-7-en in N,N-dimethylformamide at 100 °C to yield the 2-dimethylamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p >200 °C, MS [M+ H]<sup>+</sup> = 310

10

## Example 22

2-[2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 17 the Z and/or E 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester [example 13 (a)] was treated with 3-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-propionamide hydrochloride [PCT Int Appl WO 9503305 A1 950202, CA 123 256545] and 1,8-diazabicyclo[5 4 0]undec-7-en in N,N-dimethylformamide at 100 °C to yield the 2-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-ethyl]-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p >200 °C, MS [M+ H]<sup>+</sup> = 440

20

## Example 23

6-Oxo-2-propyl-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 17 the Z and/or E 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester [example 13 (a)] was treated with butyramidine hydrochloride and 1,8-diazabicyclo[5 4 0]undec-7-en in N,N-dimethylformamide at 100 °C to yield 6-oxo-2-propyl-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 191-193 °C, MS [M+ H]<sup>+</sup> = 309

30

## Example 24

2-(2-Hydroxy-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

- 23 -

271  
228

In analogy to the procedure described in example 17 the Z and/or E 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester [example 13 (a)] was treated with 3-hydroxy-propionamide hydrochloride (1 1) [Tetrahedron Lett. (1990), 31(14), 1969-72] and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in  
5 N,N-dimethylformamide at 100 °C to yield the 2-(2-hydroxy-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as light yellow solid, m p 183.5-188 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 311

## Example 25

10 2-Ethylamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 15 the Z and/or E 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester [example 13 (a)] and 1-ethylguanidine sulfate dissolved in ethanol where heated at reflux in the presence of sodium ethylate to yield the 2-ethylamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-  
15 benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless amorphous solid, MS [M]<sup>+</sup> = 310

## Example 26

1,2-Dimethyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

20 In analogy to the procedure described in example 2 the 2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 17) was treated with methyl iodide in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 1,2-dimethyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as pink solid, m p 155-158 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 295

25

## Example 27

1-Ethyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

From 2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile, iodoethane, N,N-dimethylformamide, potassium carbonate as  
30 colorless solid, m p 154.5-158 °C, see example 28

- 24 -

## Example 28

4-Ethoxy-2-methyl-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 2 the 2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 17) was  
5 treated with iodoethane in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 4-ethoxy-2-methyl-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 106-109 °C, MS  $[M+H]^+ = 309$ , and the 1-ethyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 154.5-158 °C

10

## Example 29

2-Amino-4-ethoxy-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile

From 2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile, potassium carbonate, iodoethane, N,N-dimethylformamide, colorless amorphous solid, MS  $[M+H]^+ = 310$ , see example 31

15

## Example 30

2-Amino-1-ethyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

From 2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile, potassium carbonate, iodoethane, N,N-dimethylformamide,  
20 colorless solid, m p 195-203 °C, MS  $[M+H]^+ = 310$ , see example 31

## Example 31

1-Ethyl-2-ethylamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

25 In analogy to the procedure described in example 2 the 2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile [example 13 (b)] was treated with iodoethane in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 2-amino-4-ethoxy-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless amorphous solid, MS  $[M+H]^+ = 310$ , the 2-amino-  
30 1-ethyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 195-203 °C, MS  $[M+H]^+ = 310$ , and the 1-ethyl-2-

272  
229

- 25 -

ethylamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless amorphous solid, MS  $[M+H]^+ = 338$

## Example 32

5 1-Cyclopropylmethyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

From 2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile, bromomethylcyclopropane, potassium carbonate, N,N-dimethylformamide as colorless solid, m p 157-161 °C, MS  $[M+H]^+ = 335$ , see example 33

10

## Example 33

4-Cyclopropylmethoxy-2-methyl-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 2 the 2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 17) was  
15 treated with bromomethylcyclopropane in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 1-cyclopropylmethyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 157-161 °C, MS  $[M+H]^+ = 335$ , and the 4-cyclopropylmethoxy-2-methyl-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 119-  
20 122 °C, MS  $[M+H]^+ = 335$

## Example 34

1-Allyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 2 the 2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 17) was  
25 treated with allylbromide in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 1-allyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 141-144 °C, MS  $[M+H]^+ = 321$

30

## Example 35

1-Cyanomethyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

- 26 -

From 2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile, bromoacetonitrile, potassium carbonate, N,N-dimethylformamide, as colorless solid, m p >200 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 320, see example 36

## Example 36

5 4-Cyanomethoxy-2-methyl-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 2 the 2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 17) was treated with bromoacetonitrile in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium  
10 carbonate to yield the 1-cyanomethyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m. p >200 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 320, and the 4-cyanomethoxy-2-methyl-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless amorphous solid, MS [M+H]<sup>+</sup> = 320

15

## Example 37

1-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 2 the 2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 17) was  
20 treated with 1-chloro-2-dimethylaminoethane hydrochloride in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 134-139 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 352

## Example 38

25 1-Ethyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

From 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile, iodoethane, potassium carbonate, N,N-dimethylformamide, as yellowish  
solid, m p 138-140 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 295, see example 39

30

## Example 39

4-Ethoxy-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile

273  
259

- 27 -

In analogy to the procedure described in example 2 the 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 15) was treated with iodoethane in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 1-ethyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as yellowish solid, m p 138-140 °C, MS  $[M+H]^+ = 295$ , and the 4-ethoxy-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless amorphous solid, MS  $[M+H]^+ = 295$

#### Example 40

1-Isopropyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 2 the 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 15) was treated with 2-iodopropane in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 1-isopropyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 152-154 °C, MS  $[M+H]^+ = 309$

#### Example 41

1-(2-Hydroxy-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 2 the 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 15) was treated with 2-bromoethanol in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 1-(2-hydroxy-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as light rose solid, m p 167-171 °C, MS  $[M+H]^+ = 311$

25

#### Example 42

[5-Cyano-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-6H-pyrimidin-1-yl]-acetic acid methyl ester

In analogy to the procedure described in example 2 the 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 15) was treated with methylbromoacetate in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the [5-cyano-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-6H-pyrimidin-1-yl]-acetic acid methyl ester as light yellow solid, m. p 156-160 °C, MS  $[M+H]^+ = 339$

- 28 -

## Example 43

1-Methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 2 the 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 15) was treated with methyl iodide in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 1-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 197-203 °C, MS  $[M+H]^+ = 281$

## Example 44

2-Amino-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one

In analogy to the procedure described in example 1 the 2-amino-6-chloro-5-nitro-4(2H)-pyrimidinone [J Chem Soc 1964, 4769-4774] and the 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] were treated in N,N-dimethylformamide/potassium carbonate at 140 °C to yield the 2-amino-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one as a yellow solid, m p 275 °C (decomposition)

## Example 45

N-[5-Nitro-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidin-2-yl]-acetamide

A solution of 0.30 g (1.0 mmol) of 2-amino-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one (example 44) in 1.0 ml acetic acid anhydride and 1.0 ml pyridine was stirred for 2 h at 60 °C. The reaction mixture was poured into 25 ml of ice-water and acidified with 1 N hydrogen chloride solution. The residue formed was filtered off and washed with water and ether. There was thus obtained 0.302 g (0.88 mmol), 88 %, of N-[5-nitro-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidin-2-yl]-acetamide as yellow solid, m p >200 °C, MS  $[M]^+ = 344$

## Example 46

3-(6-Methoxy-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

a) A solution of 0.396 g (2.0 mmol) of 4,6-dichloro-5-nitro-pyrimidine and of 0.367 g (2.0 mmol) 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride [J Heterocycl. Chem (1971), 8(5), 779-83] in 30 ml N,N-dimethylformamide was treated slowly at 0°C to 5°C with 0.70 ml (5.0 mmol) of triethylamine and the reaction mixture stirred at the same temperature for 2 hours. It was then poured into 50 ml of an ice/water mixture and extracted three

- 29 -

234  
234

times with 100 ml of dichloromethane. The combined organic phases were washed twice with 50 ml of water, dried over magnesium sulphate, evaporated under reduced pressure and dried in a high vacuum. The thus obtained crude product was purified by chromatography on silica gel using a 99:1 v/v mixture of dichloromethane and methanol as eluent to yield 0.54 g (1.78 mmol), 88.9 %, of 3-(6-chloro-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine as yellow solid, m.p. 165-171 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 305.

(b) 0.305 g (1.0 mmol) of 3-(6-chloro-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine were suspended in 15 ml of methanol and treated with 0.93 ml (5 mmol) of a solution of sodium methylate in methanol (30%). The reaction mixture was then heated to 60 °C for 20 minutes and stirred at room temperature for 4 hours, then filtered. The crystals obtained were washed with hexane and dried in a high vacuum. There were thus obtained 0.260 g (0.866 mmol), 86.6 %, of 3-(6-methoxy-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine as yellow solid, m.p. 147-150 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 301.

#### Example 47

##### 5-Nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol

a) 0.183 g (1.3 mmol) 4-methoxy-benzylalcohol were dissolved in 10 ml of tetrahydrofuran, then 0.048 g (1.1 mmol) sodium hydride dispersion (55% in mineral oil) added followed by 0.305 g (1.0 mmol) of 3-(6-chloro-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine [example 46 (a)] dissolved in 5 ml of tetrahydrofuran. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 2 hours, poured into 50 ml of an ice/water mixture and extracted three times with 50 ml of ethyl acetate. The combined organic phases were washed twice with 50 ml of water, dried over magnesium sulphate, evaporated under reduced pressure and dried in a high vacuum. The thus obtained crude product was purified by chromatography on silica gel using dichloromethane as eluent to yield 0.41 g (1.3 mmol), 100 %, of 3-[6-(4-methoxy-benzyloxy)-5-nitro-pyrimidin-4-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine as yellow solid, m.p. 105-109 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 407.

b) 0.10 g (0.25 mmol) of 3-[6-(4-methoxy-benzyloxy)-5-nitro-pyrimidin-4-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine were dissolved in 50 ml of methanol and treated with 0.63 ml 1.5M hydrogen chloride solution in methanol and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The crystals formed were filtered off, washed with hexane and dried in a high vacuum to yield 0.069 g (0.241 mmol), 98 %, of 5-nitro-6-

- 30 -

(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol as yellow solid, m p >200 °C, MS [M-H] = 285

#### Example 48

##### 5-Nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ylamine

- 5 0 305 g (1 0 mmol) of 3-(6-chloro-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine [example 46 (a)] were dissolved in 15 ml of tetrahydrofuran and treated with 0 22 ml of a 25% aqueous ammonia solution and stirred at room temperature for 60 hours. The reaction mixture was then evaporated to dryness and the thus obtained crude product was purified by chromatography on silica gel using a 98 2 v/v mixture of  
10 dichloromethane and methanol as eluent to yield 0 219 g (0 768 mmol), 76 8 %, of 5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ylamine as yellow solid, m p >200 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 286

#### Example 49

##### Methyl-[5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-amine

- 15 In analogy to example 48 the 3-(6-chloro-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine [example 46 (a)] was treated with methylamine solution (40% in H<sub>2</sub>O) in tetrahydrofuran at room temperature to yield the methyl-[5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-amine as yellow solid, m p 144-146 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 300

20

#### Example 50

##### Cyclopropyl-[5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-amine

- In analogy to example 48 the 3-(6-chloro-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine [example 46 (a)] was treated with cyclopropylamine in tetrahydrofuran at room temperature to yield the cyclopropyl-[5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-  
25 benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-yl]-amine as light yellow solid, m p 135-138 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 326

#### Example 51

##### [5-Nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ylsulfanyl]-acetic acid methyl ester

- 30 In analogy to example 48 the 3-(6-chloro-5-nitro-pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine [example 46 (a)] was treated with methyl thioglycolate and triethylamine

232

in methanol at reflux to yield the [5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ylsulfanyl]-acetic acid methyl ester as yellow solid, m p 113-115 °C, MS  $[M+H]^+ = 375$

#### Example 52

##### 5 6-Methyl-2-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-nicotinonitrile

0 509 g (3 3 mmol) of 2-chloro-3-cyano-6-methylpyridin, 0 551 g (3 0 mmol) of 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] and 0 92 g (6 6 mmol) of potassium carbonate were dissolved in 3 0 ml of acetonitrile and heated at reflux for 16 hours. The reaction mixture was then allowed to cool to room

10 temperature, poured into 30 ml of an ice/water mixture and extracted three times with 50 ml of dichloromethane. The combined organic phases were washed twice with 50 ml of water, dried over magnesium sulphate, evaporated under reduced pressure and dried in a high vacuum. The thus obtained crude product was purified by chromatography on silica gel using a 4 : 1 v/v mixture of hexane and ethyl acetate as eluent to yield 0 724 g (2 75  
15 mmol), 91 6 %, of 6-methyl-2-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-nicotinonitrile as colorless solid, m p 78 5-80 7 °C, MS  $[M]^+ = 263$

#### Example 53

##### 2-(1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-benzonitrile

In analogy to example 52 the trifluoro-methanesulfonic acid 2-cyano-phenyl ester [J Org  
20 Chem (1992), 57(5), 1481-6] and the 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] were treated with potassium carbonate in acetonitrile at reflux to yield the 2-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-benzonitrile as yellowish solid, m p 68-74 °C, MS  $[M]^+ = 248$

#### Example 54

##### 25 3-(3-Nitro-pyridin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

In analogy to example 52 the 2-chlor-3-nitropyridine and the 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] were treated with potassium carbonate in acetonitrile at reflux to yield the 3-(3-nitro-pyridin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine as yellow solid, m p 129-136 °C

30

#### Example 55

##### 2-(1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-nicotinonitrile

In analogy to example 52 the chloronicotinonitrile and the 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] were treated with

- 32 -

potassium carbonate in acetonitrile at reflux to yield the 2-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-nicotinonitrile as colorless solid, m p 110-112 °C, MS [M]<sup>+</sup> = 249

#### Example 56

##### 5 3-(2-Nitro-phenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

In analogy to example 52 the trifluoro-methanesulfonic acid 2-nitro-phenyl ester [J Org Chem (1992), 57(5), 1481-6] and the 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] were treated with potassium carbonate in acetonitrile at reflux to yield the 3-(2-nitro-phenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-

10 benzo[d]azepine as orange oil, MS [M+H]<sup>+</sup> = 269

#### Example 57

##### 3-Methyl-2,4-dioxo-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 17 the Z and/or E 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester [example 13 (a)] was treated with O-methylisourea hemisulfate and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in N,N-dimethylformamide at 100 °C to yield the 3-methyl-2,4-dioxo-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidine-5-carbonitrile as light yellow solid, m p >200 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 297

20

#### Example 58

##### 3-(3,5-Dinitro-pyridin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

In analogy to the procedure described in example 4 the 2-chloro-3,5-dinitro-pyridine and the 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] were treated in N,N-dimethylformamide in the presence of triethylamine at room temperature to yield the 3-(3,5-dinitro-pyridin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine light yellow solid, m p 137-140 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 315

25

#### Example 59

##### 1-Methoxymethyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

- 33 -

276  
233

From 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile, chloromethyl-methylether, sodium hydride, N,N-dimethylformamide, as colorless solid, m p 160-162 5 °C, MS  $[M]^+ = 310$ , see example 60

## Example 60

5 4-Methoxy-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile

0 085 g (0 320 mmol) of 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 15) were dissolved in 0 8 ml of N,N-dimethylformamide and treated with 0 023 g (0 5 mmol) of sodium hydride dispersion (55% in mineral oil) Then, 0 041 g (0 5 mmol) chloromethyl-methyl-ether were added at  
10 once and the reaction mixture stirred at room temperature for 16 hours, poured into 30 ml of an ice/water mixture, acidified with 1 N hydrogen chloride solution and extracted three times with 30 ml of ethyl acetate The combined organic phases were washed twice with 30 ml of water, dried over magnesium sulphate, evaporated under reduced pressure and dried  
15 in a high vacuum The thus obtained crude product was purified by chromatography on silica gel using a 9 1 v/v mixture of dichloromethane and ether as eluent to yield 0 043 g (0 138 mmol), 43 %, 1-methoxymethyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 160-162 5 °C, MS  $[M]^+ = 310$ , and 0 021 g (0 076 mmol), 24 %, 4-methoxy-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile colorless solid, m p 119-124 5 °C, MS  $[M]^+ = 280$

20

## Example 61

6-Oxo-1-[3-(2-oxo-azepan-1-yl)-propyl]-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 17 the Z and/or E 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester  
25 [example 13 (a)] was treated with formamidine hydrochloride and 1,8-diazabicyclo[5 4 0]undec-7-en in N,N-dimethylformamide at 100 °C to yield the 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 15) and the 6-oxo-1-[3-(2-oxo-azepan-1-yl)-propyl]-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 139-  
30 140 °C, MS  $[M+H]^+ = 420$

## Example 62

6-(7,8-Dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-methyl-5-nitro-3H-pyrimidin-4-one

- 34 -

In analogy to the procedure described in example 1 the 2-methyl-4-methoxy-5-nitro-6-chloro-pyrimidine [Helv (1958), 41, 1806] was treated with the 2,3,4,5-tetrahydro-7,8-dimethoxy-1H-3-benzazepine hydrochloride [Ann Chim (Paris) (1966), 1(5/6), 221-54] in N,N-dimethylformamide/potassium carbonate at 120 °C to yield the 6-(7,8-dimethoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-methyl-5-nitro-3H-pyrimidin-4-one as a yellow solid, m p 268-270 °C (decomposition), MS [M+H]<sup>+</sup> = 361

## Example 63

2-Methyl-5-nitro-6-(5,6,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-7-aza-cyclohepta[f]inden-7-yl)-3H-pyrimidin-4-one

10 In analogy to the procedure described in example 1 the 2-methyl-4-methoxy-5-nitro-6-chloro-pyrimidine [Helv (1958), 41, 1806] was treated with the 7,8-methylenedioxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride [J Heterocycl Chem (1972), 9(3), 617-21] in N,N-dimethylformamide/potassium carbonate at 120 °C to yield the 2-methyl-5-nitro-6-(5,6,8,9-tetrahydro-1,3-dioxo-7-aza-cyclohepta[f]inden-7-yl)-3H-pyrimidin-4-one as a light yellow solid, m p 258-262 °C (decomposition), MS [M+H]<sup>+</sup> = 345

## Example 64

2-Methyl-5-nitro-6-(7-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one

20 In analogy to the procedure described in example 4 the 6-bromo-2-methyl-5-nitro-3H-pyrimidin-4-one (prepared from 2-methyl-4-methoxy-5-nitro-6-chloro-pyrimidine [Helv (1958), 41, 1806] and hydrobromic acid (48% in water) in acetic acid at room temperature) was treated with the 2,3,4,5-tetrahydro-7-nitro-1H-3-benzazepine [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] in N,N-dimethylformamide in the presence of N-ethyl-N,N-diisopropylamine at room temperature to yield the 2-methyl-5-nitro-6-(7-nitro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one as yellow solid, m p 237-238 °C (decomposition), MS [M+H]<sup>+</sup> = 346

## Example 65

3-(2-Methyl-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine-7-sulfonic acid amide

30 In analogy to the procedure described in example 4 the 6-bromo-2-methyl-5-nitro-3H-pyrimidin-4-one (prepared from 2-methyl-4-methoxy-5-nitro-6-chloro-pyrimidine [Helv (1958), 41, 1806] and hydrobromic acid (48% in water) in acetic acid at room temperature) was treated with the 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-sulfonamide [Ger Offen DE 1921737] in N,N-dimethylformamide in the presence of N-ethyl-N,N-

287  
234

diisopropylamine at room temperature to yield the 3-(2-methyl-5-nitro-6-oxo-1,6-dihydro-pyrimidin-4-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine-7-sulfonic acid amide as light yellow solid, m p 268-270 °C (decomposition), MS  $[M+H]^+ = 380$

#### Example 66

5 6-(7-Amino-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-methyl-5-nitro-3H-pyrimidin-4-one

In analogy to the procedure described in example 4 the 6-bromo-2-methyl-5-nitro-3H-pyrimidin-4-one (prepared from 2-methyl-4-methoxy-5-nitro-6-chloro-pyrimidine [Helv (1958), 41, 1806] and hydrobromic acid (48% in water) in acetic acid at room  
10 temperature) was treated with the 7-amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] in N,N-dimethylformamide in the presence of N-ethyl-N,N-diisopropylamine at room temperature to yield the 6-(7-amino-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-methyl-5-nitro-3H-pyrimidin-4-one as yellow solid, m p 218-220 °C (decomposition), MS  $[M+H]^+ = 316$

15

#### Example 67

6-Oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

0 160 g (0 516 mmol) of 2-(2-hydroxy-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 24), 0 084 g (1 0  
20 mmol) 3,4-dihydro-2H-pyran and 0 130 g (0 516 mmol) of pyridinium-(toluol-4-sulfonate) were dissolved in 5 0 ml of dichloromethane and stirred for 18 hours at room temperature. Then, the reaction mixture was poured into 30 ml of an ice/dil aq sodium bicarbonate mixture and extracted three times with 20 ml of dichloromethane. The  
25 combined organic phases were washed twice with 1 N HCl solution, twice with dil aq sodium bicarbonate solution, dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. There were thus obtained 0 176 g (0 446 mmol), 87 %, 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 185-187 °C

#### Example 68

30 4-Ethoxy-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-pyrimidine-5-carbonitrile

From 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile, ethyliodide, potassium carbonate,

- 36 -

N,N-dimethylformamide as colorless amorphous solid, MS  $[M+H]^+ = 423$ , see example 69

#### Example 69

5 1-Ethyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 2 the 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 67) was treated with ethyl iodide in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 1-ethyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless amorphous solid, MS  $[M+H]^+ = 423$ , and the 4-ethoxy-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless amorphous solid, MS  $[M+H]^+ = 423$

#### Example 70

15 1-Ethyl-2-(2-hydroxy-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

0 144 g (0 341 mmol) of 1-ethyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 69) were dissolved in 2 5 ml of methanol and treated with 0 45 ml of an 1 5 M solution of HCl in methanol. After stirring at room temperature for 30 minutes, 250 mg solid powdered sodium bicarbonate was added and the reaction mixture evaporated to dryness. The thus obtained crude product was purified by chromatography on silica gel using a 95 5 v/v mixture of dichloromethane and methanol as eluent to yield 0 115 g (0 341 mmol), 100 %, of 1-ethyl-2-(2-hydroxy-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, MS  $[M+H]^+ = 339$ , m p 114-115 °C

#### Example 71

4-Ethoxy-2-(2-hydroxy-ethyl)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 70 the 4-ethoxy-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-pyrimidine-5-carbonitrile (example 68) was treated with 1 5 N HCl in methanol to yield the 4-ethoxy-2-(2-hydroxy-ethyl)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, MS  $[M+H]^+ = 339$ , m p 108-111 °C

- 37 -

235

## Example 72

4-(2-Hydroxy-ethoxy)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-pyrimidine-5-carbonitrile

From 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile, 2-bromoethanol, potassium carbonate, N,N-dimethylformamide, as colorless foam, MS  $[M+H]^+ = 439$ , see example 73

## Example 73

10 1-(2-Hydroxy-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 2 the 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 67) was treated with 2-bromo-ethanol in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 4-(2-hydroxy-ethoxy)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless foam, MS  $[M+H]^+ = 439$ , and the 1-(2-hydroxy-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as yellow foam, MS  $[M+H]^+ = 439$

## Example 74

20 1,2-Bis-(2-hydroxy-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 70 the 1-(2-hydroxy-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 73) was treated with HCl in methanol to yield the 1,2-bis-(2-hydroxy-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, MS  $[M+H]^+ = 355$ , m p 164 °C

## Example 75

4-(2-Hydroxy-ethoxy)-2-(2-hydroxy-ethyl)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile

30 In analogy to the procedure described in example 70 the 4-(2-hydroxy-ethoxy)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-pyrimidine-5-carbonitrile (example 72) was treated with HCl in methanol to yield the 4-(2-hydroxy-

- 38 -

ethoxy)-2-(2-hydroxy-ethyl)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, MS  $[M+H]^+ = 355$ , m p 118-120 °C

#### Example 76

##### 4-(1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile

- 5 In analogy to the procedure described in example 4 the 4-chloro-pyrimidine-5-carbonitrile (prepared from 4-hydroxy-5-pyrimidine-carbonitrile and phosphorus oxychloride, phosphorus pentachloride and N-ethyl-N,N-diisopropylamine in acetonitril at reflux) was treated with 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] in N,N-dimethylformamide in the presence of N-ethyl-N,N-
- 10 diisopropylamine at room temperature to yield the 4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile as off white solid, MS  $[M+H]^+ = 251$ , m p 148-150 °C

#### Example 77

##### 6-(7-Chloro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-methyl-5-nitro-3H-pyrimidin-4-one

- 15 In analogy to the procedure described in example 4 the 6-bromo-2-methyl-5-nitro-3H-pyrimidin-4-one (prepared from 2-methyl-4-methoxy-5-nitro-6-chloro-pyrimidine [Helv (1958), 41, 1806] and hydrobromic acid (48% in water) in acetic acid at room temperature) was treated with the 7-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] in N,N-dimethylformamide in the presence of N-
- 20 ethyl-N,N-diisopropylamine at room temperature to yield the 6-(7-chloro-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-methyl-5-nitro-3H-pyrimidin-4-one as yellow solid, m p 218 °C (decomposition), MS  $[M+H]^+ = 335$

#### Example 78

- 2-Methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1,6-
- 25 dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

From 2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile, 2,2,2-trifluoroethyl, iodide, potassium carbonate, N,N-dimethylformamide, as yellowish solid, m p 186-188 °C, MS  $[M+H]^+ = 363$ , see example 79

30

#### Example 79

##### 2-Methyl-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrimidine-5-carbonitrile

236

- 39 -

In analogy to the procedure described in example 2 the 2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 17) was treated with 2,2,2-trifluoroethyl iodide in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate at 80 °C to yield the 2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as yellowish solid, m p 186-188 °C, MS  $[M+H]^+ = 363$ , and the 2-methyl-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 108-110 °C, MS  $[M+H]^+ = 363$

## Example 80

10 2-(2-Methylsulfanyl-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 17 the Z and/or E 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester [example 13 (a)] was treated with 3-hydroxy-propionamidine hydrochloride (11) [Tetrahedron Lett (1990), 31(14), 1969-72] and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in N,N-dimethylformamide at 100 °C to yield beside 2-(2-hydroxy-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 24) the 2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 215-218 °C (decomposition), MS  $[M+H]^+ = 341$

## Example 81

1-Ethyl-2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

From 2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile, ethyliodide, potassium carbonate, N,N-dimethylformamide, as colorless solid, m p 154-159 °C, MS  $[M+H]^+ = 369$ , see example 82

## Example 82

30 4-Ethoxy-2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 2 the 2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 80) was treated with ethyliodide in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 1-ethyl-2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-

- 40 -

tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 154-159 °C, MS  $[M+H]^+ = 369$ , and the 4-ethoxy-2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 102-104 °C, MS  $[M+H]^+ = 369$

5

## Example 83

1-(2-Hydroxy-ethyl)-2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

From 2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile, potassium carbonate, N,N-dimethylformamide,  
10 bromoethanol, as yellowish amorphous solid, MS  $[M+H]^+ = 385$ , see example 84

## Example 84

4-(2-Hydroxy-ethoxy)-2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 2 the 2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-6-oxo-  
15 4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 80) was treated with 2-bromo-ethanol in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 1-(2-hydroxy-ethyl)-2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as yellowish amorphous solid, MS  $[M+H]^+ = 385$ , and the 4-(2-hydroxy-  
20 ethoxy)-2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidine-5-carbonitrile as yellowish solid, m p 93-99 °C, MS  $[M+H]^+ = 385$

## Example 85

3-(2-Hydroxy-ethyl)-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one

25 From 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol and 2-bromoethanol, potassium carbonate in N,N-dimethylformamide, as yellow solid, m p 151-155 °C, MS  $[M+H]^+ = 345$ , see example 86

## Example 86

2-[2-Methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-ethanol  
30

In analogy to the procedure described in example 2 the 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol (example 1) was treated with 2-bromoethanol in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 3-

2/10  
237

(2-hydroxy-ethyl)-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one as yellow solid, m p 151-155 °C, MS  $[M+H]^+ = 345$ , and 2-[2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-ethanol as light yellow solid, m p 113 °C (decomposition), MS  $[M+H]^+ = 345$

5

## Example 87

3-(5-Methyl-3-nitro-pyridin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

In analogy to the procedure described in example 4 the 2-chloro-5-methyl-3-nitro-pyridine [J Organomet. Chem (1996), 517(1-2), 25-36] was treated with 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83]  
10 in N,N-dimethylformamide in the presence of N-ethyl-N,N-diisopropylamine at room temperature to yield the 3-(5-methyl-3-nitro-pyridin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine as yellow solid, MS  $[M+H]^+ = 284$ , m p 87-88 °C

## Example 88

2-(2-Methylsulfanyl-ethyl)-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 2 the 2-(2-methylsulfanyl-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 80) was treated with 2,2,2-trifluoroethyl trifluoromethanesulfonate in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 2-(2-  
20 methylsulfanyl-ethyl)-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m p 97-100 °C, MS  $[M+H]^+ = 423$

## Example 89

2-Methylsulfanyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

25 a) 0.475 g (1.50 mmol) of E and/or Z 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester [example 13 (a)] were dissolved in 80 ml of dichloromethane and treated with 0.712 g (3.30 mmol) of m-chloroperbenzoic acid. After stirring at room temperature for 18 hours, the reaction mixture was poured into 30 ml of an ice/dil aq sodium carbonate mixture and extracted three times with 20 ml of  
30 dichloromethane. The combined organic phases were dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The thus obtained crude product was purified by chromatography on silica gel using a 1:1 v/v mixture of ethylacetate and hexane as eluent to yield after crystallization from ether 0.115 g (0.330 mmol), 22 %, of E and/or Z 2-cyano-

- 42 -

3-methanesulfonyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester as yellowish solid, MS  $[M+H]^+ = 349$ , m p 80 °C

- b) 0 100 g (0 287 mmol) of E and/or Z 2-cyano-3-methanesulfonyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester, 0 082 mg (0 287 mmol) S-methylisothiouraea-sulfate and 0 107 mg (1 03 mmol) triethylamine were dissolved in 2 0 ml of ethanol and heated under reflux for 6 hours. After cooling to room temperature the reaction mixture was evaporated to dryness, poured into 1 N HCl solution and extracted three times with 20 ml of dichloromethane. The combined organic phases were dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The thus obtained crude product was purified by chromatography on silica gel using a 95 5 v/v mixture of dichloromethane and methanol as eluent to yield after crystallization from ethyl acetate 0 012 g (0 039 mmol), 14%, of 2-methylsulfonyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, MS  $[M+H]^+ = 313$ , m p > 250 °C

#### Example 90

- 15 6-(7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-methyl-5-nitro-3H-pyrimidin-4-one

- In analogy to the procedure described in example 4 the 6-bromo-2-methyl-5-nitro-3H-pyrimidin-4-one (prepared from 2-methyl-4-methoxy-5-nitro-6-chloro-pyrimidine [Helv (1958), 41, 1806] and hydrobromic acid (48% in water) in acetic acid at room temperature) was treated with the 7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine [J Heterocycl Chem (1971), 8(5), 779-83] in N,N-dimethylformamide in the presence of N-ethyl-N,N-diisopropylamine at room temperature to yield the 6-(7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-methyl-5-nitro-3H-pyrimidin-4-one as yellow solid, m p 243 °C (decomposition), MS  $[M+H]^+ = 331$

- 25 Example 91

Dimethyl-{2-[2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl}-amine

- From 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol with 1-chloro-2-dimethylamino-ethane hydrochloride, potassium carbonate, N,N-dimethylformamide, as yellow oil, MS  $[M+H]^+ = 372$ , see example 92

#### Example 92

3-(2-Dimethylamino-ethyl)-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one

2/11  
238

In analogy to the procedure described in example 2 the 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol (example 1) was treated with 1-chloro-2-dimethylamino-ethane hydrochloride in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate at 50 °C to yield the dimethyl-{2-[2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-yloxy]-ethyl}-amine as yellow oil, MS [M+H]<sup>+</sup> = 372, and the 3-(2-dimethylamino-ethyl)-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one as yellow amorphous solid, MS [M+H]<sup>+</sup> = 372

## Example 93

10 3-[2-Methyl-6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-5-nitro-pyrimidin-4-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

From 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol with 4-(2-chloroethyl)-morpholine hydrochloride, potassium carbonate, N,N-dimethylformamide, as yellow oil, MS [M+H]<sup>+</sup> = 414, see example 94

15

## Example 94

2-Methyl-3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one

In analogy to the procedure described in example 2 the 2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol (example 1) was treated with 4-(2-chloroethyl)-morpholine hydrochloride in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate at 50 °C to yield the 3-[2-methyl-6-(2-morpholin-4-yl-ethoxy)-5-nitro-pyrimidin-4-yl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine as yellow oil, MS [M+H]<sup>+</sup> = 414, and the 2-methyl-3-(2-morpholin-4-yl-ethyl)-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one as yellow solid, m p 143-145 °C, MS [M+H]<sup>+</sup> = 414

25

## Example 95

4-(1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 2 the 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile (example 67) was treated with 2,2,2-trifluoroethyl trifluoromethanesulfonate in N,N-dimethylformamide in the presence of potassium carbonate to yield the 4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrimidine-5-carbonitrile as yellow oil, MS [M+H]<sup>+</sup> = 477

30

- 44 -

## Example 96

2-(2-Hydroxy-ethyl)-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 70 the 4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-2-[2-(tetrahydro-pyran-2-yloxy)-ethyl]-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrimidine-5-carbonitrile (example 95) was treated with 1.5 N HCl in methanol to yield the 2-(2-hydroxy-ethyl)-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-6-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, MS  $[M+H]^+ = 393$ , m.p. 114-116 °C

## Example 97

2-Hydroxymethyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

In analogy to the procedure described in example 17 the Z and/or E 2-cyano-3-methylsulfanyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-acrylic acid ethyl ester [example 13 (a)] was treated with glycolamide hydrochloride [J. Amer. Chem. Soc. 68, 2393-2395 (1946)] and 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in N,N-dimethylformamide at 110 °C to yield the 2-hydroxymethyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile as colorless solid, m.p. 196-198 °C, MS  $[M]^+ = 296$

## Example 98

2,3-Diethyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one

From 3-ethyl-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one and methyl iodide, lithium-bis-(trimethylsilyl) amide in tetrahydrofuran, as yellow oil, MS  $[M+H]^+ = 343$ , see example 99

## Example 99

3-Ethyl-2-isopropyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one

0.328 g (1.0 mmol) of 3-ethyl-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one (example 2) were dissolved in 10.0 ml of tetrahydrofuran, the solution cooled in an argon atmosphere to -70 °C and treated with 1.2 ml of a 1.0 M solution of lithium-bis-(trimethylsilyl)amide in tetrahydrofuran, stirred at -70 °C for 120 minutes and treated with 0.095 ml (1.5 mmol) of methyl iodide. The reaction mixture was then allowed to come to room temperature and stirring continued overnight, subsequently poured into 50 ml of an ice/water mixture and extracted three times with 100 ml of

2452  
239

ethylacetate The combined organic phases were washed twice with 50 ml of water, dried over magnesium sulphate, evaporated under reduced pressure and dried in a high vacuum. The thus obtained crude product was purified by chromatography on silica gel using a 9:1 to 1:1 v/v mixture of hexane and ethyl acetate as eluent to yield 0.055 g (0.161 mmol), 16.1%, of 2,3-diethyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one as yellow oil, MS  $[M+H]^+ = 343$ , and 0.012 g (0.034 mmol), 3.4%, of 3-ethyl-2-isopropyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one as yellow oil, MS  $[M+H]^+ = 357$ .

#### Example 100

3-(4-Butyl-5-methyl-3-nitro-pyridin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine  
0.283 g (1.0 mmol) of 3-(5-methyl-3-nitro-pyridin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine (example 87) were dissolved in 10.0 ml of tetrahydrofuran, the solution cooled in an argon atmosphere to  $-70^\circ\text{C}$  and treated with 0.94 ml of an 1.6 M solution of n-butyllithium in n-hexane, stirred at  $-70^\circ\text{C}$  for 120 minutes, then allowed to come to room temperature and stirring continued overnight. Subsequently it was poured into 50 ml of an ice/water mixture and extracted three times with 100 ml of ethylacetate. The combined organic phases were washed twice with 50 ml of water, dried over magnesium sulphate, evaporated under reduced pressure and dried in a high vacuum. The thus obtained crude product was purified by chromatography on silica gel using a 98:2 to 9:1 v/v mixture of hexane and ethyl acetate as eluent to yield 0.071 g (0.21 mmol), 21%, of 3-(4-butyl-5-methyl-3-nitro-pyridin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine as yellow oil, MS  $[M+H]^+ = 340$ .

#### Example A

Tablets of the following composition are produced in a conventional manner

|                        | <u>mg/Tablet</u> |
|------------------------|------------------|
| Active ingredient      | 100              |
| Powdered lactose       | 95               |
| White corn starch      | 35               |
| Polyvinylpyrrolidone   | 8                |
| Na carboxymethylstarch | 10               |
| Magnesium stearate     | 2                |
| Tablet weight          | 250              |

- 46 -

Example B

Tablets of the following composition are produced in a conventional manner

|                        | <u>mg/Tablet</u> |
|------------------------|------------------|
| 5 Active ingredient    | 200              |
| Powdered lactose       | 100              |
| White corn starch      | 64               |
| Polyvinylpyrrolidone   | 12               |
| Na carboxymethylstarch | 20               |
| 10 Magnesium stearate  | 4                |
| Tablet weight          | 400              |

Example C

Capsules of the following composition are produced

|                            | <u>mg/Capsule</u> |
|----------------------------|-------------------|
| 15 Active ingredient       | 50                |
| Crystalline lactose        | 60                |
| Microcrystalline cellulose | 34                |
| Talc                       | 5                 |
| 20 Magnesium stearate      | 1                 |
| Capsule fill weight        | 150               |

The active ingredient having a suitable particle size, the crystalline lactose and the microcrystalline cellulose are homogeneously mixed with one another, sieved and thereafter talc and magnesium stearate are admixed. The final mixture is filled into hard gelatine capsules of suitable size

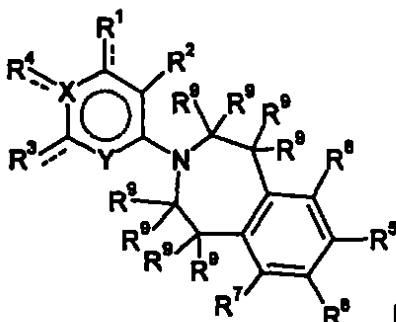
- 47 -

## Claims

EPO Munich  
52

06. Aug. 1999

## 1 Compounds of the general formula



wherein

- 5  $R^1$  signifies hydrogen, hydroxy, lower alkyl, oxygen, lower alkoxy,  $-O(CH_2)_n-$  ( $C_3$ - $C_6$ )cycloalkyl,  $-O(CH_2)_nCN$ ,  $-NR_2$ ,  $-S(CH_2)_nCOOR$ , hydroxy-lower-alkoxy, lower-alkoxy-lower-alkoxy,  $-O(CH_2)_nCF_3$ ,  $-O(CH_2)_nNR_2$ ,  $-O(CH_2)_n$ -morpholino,  $-O(CH_2)_n$ -pyrrolidino or  $-O(CH_2)_n$ -piperidino,
- $n$  is 1 - 4,
- 10  $R$  signifies hydrogen or lower alkyl, independently from each other, if more than one  $R$  is present,
- $R^2$  signifies nitro or cyano,
- $R^3$  signifies hydrogen, lower alkyl,  $=O$ ,  $=S$ , ( $C_3$ - $C_6$ )cycloalkyl,  $-(CH_2)_nCONR_2$ ,  $-(CH_2)_nSC_6H_5$ , wherein the  $-SC_6H_5$ -group may be optionally substituted
- 15 independently from each other by one to three lower alkyl, lower alkoxy, halogen, nitro or cyano groups,  $-NR_2$ ,  $-(CH_2)_n$ -1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol,  $-(CH_2)_nOR$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-(CH_2)_n$ -tetrahydro-pyran-2-yloxy,  $-(CH_2)_nS$ -lower alkyl,  $-SR$  or  $-OR$ ,
- $R^4$  signifies hydrogen, lower alkyl,  $-(CH_2)_nCH_2F$ ,  $-(CH_2)_nCF_3$ ,  $-(CH_2)_n$  ( $C_3$ - $C_6$ )cycloalkyl, lower alkylen,  $-(CH_2)_nCN$ ,  $-(CH_2)_nNR_2$ ,  $-(CH_2)_nCOOR$ , nitro,  $-(CH_2)_nOR$ ,  $-(CH_2)_n$ -2-oxo-azepan-1-yl,  $-(CH_2)_n$ -morpholino,
- 20  $-(CH_2)_n$ -pyrrolidino,  $-(CH_2)_n$ -piperidino or is absent, if  $X$  is  $-N=$  or  $=N-$ , or if
- $R^5$  is lower alkyl,  $-NR_2$  or  $-OR$  and

- 48 -

- R<sup>4</sup> is lower alkyl,
- R<sup>3</sup> and R<sup>4</sup> are interconnected via carbon-carbon single or double bond in order to form an additional 5 or 6 membered ring,
- R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> signify hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, amino, nitro, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> or halogen, or
- R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are together -O-CH<sub>2</sub>-O-,
- R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> signify hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, amino, nitro or halogen,
- R<sup>9</sup> signify, independently of each other, hydrogen or lower alkyl,
- X signifies -N=, =N-, -N<, >C= or =C<,
- Y signifies -N=, =N-, -NH-, -CH= or =CH-, and

the dotted line may be a bond,

as well as their pharmaceutically acceptable salts

2 Compounds in accordance with claim 1, wherein R<sup>1</sup> is =O or hydroxy and R<sup>2</sup> is NO<sub>2</sub> and pharmaceutically acceptable salts thereof

- 3 Compounds in accordance with claims 1 and 2, which are
- 3-Ethyl-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one,
- 3-(2-fluoro-ethyl)-2-methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3H-pyrimidin-4-one,
- 2-Methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-3-(2,2,2-trifluoro-ethyl)-3H-pyrimidin-4-one or
- 2-Methyl-5-nitro-6-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrimidin-4-ol

4 Compounds in accordance with claim 1, wherein R<sup>1</sup> is =O and R<sup>2</sup> is -CN

- 5 Compounds in accordance with claim 1, which are
- 2-amino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,
- 6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,

2/11/99  
24/2

2-ethylamino-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,

1,2-dimethyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,

5 1-ethyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,

2-amino-1-ethyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,

10 1-cyclopropylmethyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,

1-allyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,

1-cyanomethyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,

15 1-(2-dimethylamino-ethyl)-2-methyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,

1-isopropyl-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile,

20 1-(2-hydroxy-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile and

2-(2-hydroxy-ethyl)-6-oxo-4-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidine-5-carbonitrile

6 A medicament comprising a compound according to any one of claims 1-5 as well as pharmaceutically acceptable salts thereof and pharmaceutically acceptable excipients

25 7 A medicament in accordance with claim 6 for the control or prevention of acute and/or chronic neurological disorders such as epilepsy, stroke, chronic and acute pain, psychosis, schizophrenia, Alzheimer's disease cognitive disorders, memory deficits, restricted brain function caused by bypass operations or transplants, poor blood supply to the brain, spinal cord injuries, head injuries, hypoxia caused by pregnancy, cardiac arrest,  
30 hypoglycaemia, Huntington's chorea, ALS, dementia caused by AIDS, eye injuries, retinopathy, idiopathic parkinsonism or parkinsonism caused by medicaments as well as

- 50 -

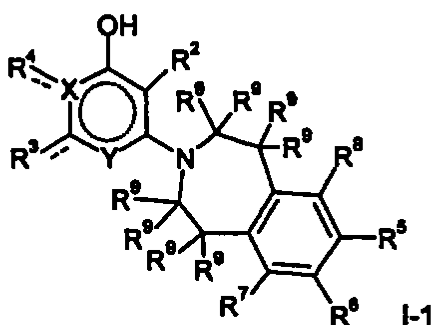
conditions which lead to glutamate deficiency functions, such as e g muscle spasms, convulsions, migraine, urinary incontinence, nicotine addiction, psychoses, opiate addiction, anxiety, vomiting, dyskinesia and depression

8 The use of compounds in accordance with any one of claims 1-5 as well as  
5 pharmaceutically acceptable salts thereof in the control or prevention of illness and, respectively, for the production of corresponding medicaments

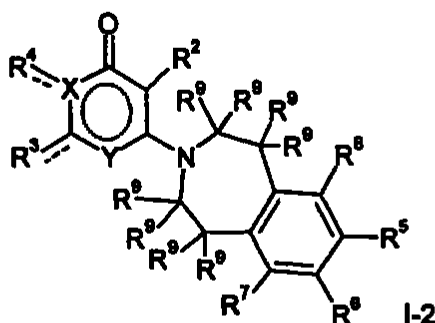
9 Compounds in accordance with claims 1 as well as pharmaceutically acceptable salts thereof for the control or prevention of acute and/or chronic neurological disorders

10 A process for the manufacture of compounds according to any one of claim 1-5  
as well as of pharmaceutically acceptable salts thereof, which process comprises

a) reacting a compound of the formula



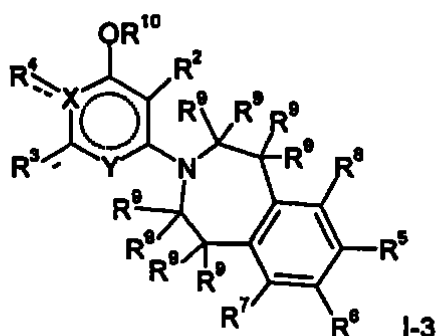
to a compound of formula



15 or to a compound of formula

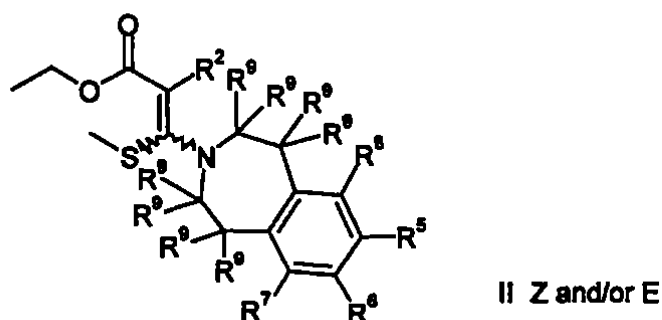
242

- 51 -

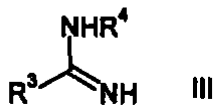


wherein  $R^2 - R^9$  have the significances given in claim 1 and  $R^{10}$  is lower alkyl,  $-(CH_2)_n-(C_3-C_6)$ cycloalkyl,  $-(CH_2)_nCN$ , hydroxy-lower-alkyl, lower-alkoxy-lower-alkyl,  $-(CH_2)_nCF_3$ ,  $-(CH_2)_nNR_2$ ,  $-(CH_2)_n$ -morpholino,  $-(CH_2)_n$ -pyrrolidino or  $-(CH_2)_n$ -piperidino, or

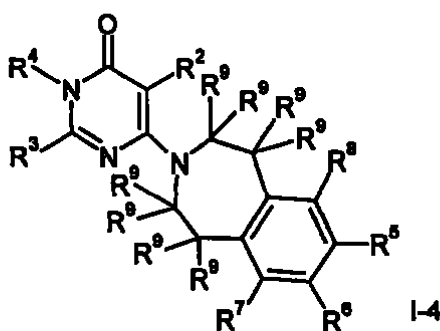
5      b) reacting a compound of formula



with a compound of formula



to a compound of formula



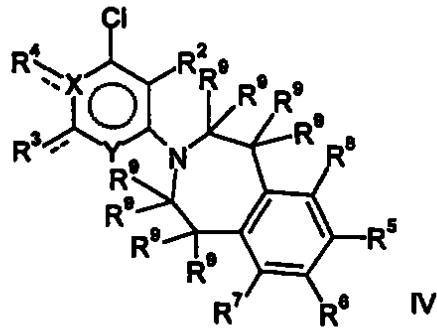
10

wherein the substituents are described in claim 1,

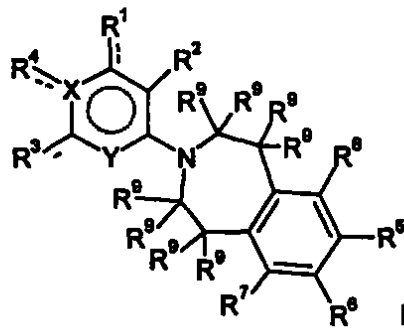
or

- 52 -

c) reacting a compound of formula

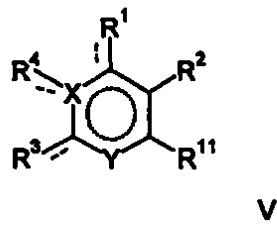


to a compound of formula

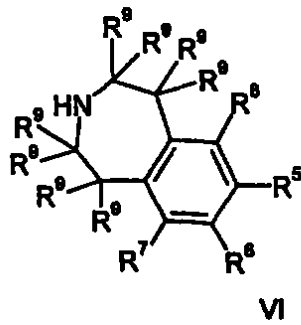


5 wherein the substituents are given in claim 1, or

d) reacting a compound of formula



with a compound of formula



- 53 -

246  
243

to a compound of formula I, wherein R<sup>11</sup> in formula V is fluoro, chloro, bromo or a trifluoro-methansulfonyloxy group,  
and, if desired,

- converting a functional group in a compound of formula I into another functional  
5 group and, if desired,  
converting a compound of formula I into a pharmaceutically acceptable salt

11 Compounds in accordance with claims 1-5, when manufactured according to a process in accordance with claim 10

12 The invention as herein described

10

\*\*\*

248



249

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE**

**PATENTE DE INVENCION** ☒

**MODELO DE UTILIDAD** ☐

- Nombre e identificación del Solicitante ☐
- Nombre e identificación del Inventor ☐
- Título o nombre de la Invención ☐
- Descripción 10 ☐
- Reivindicaciones 185 + 197 ☐
- Resumen 5 ☐
- Comprobante de Pago 2 ☐

COMPLETA ☐

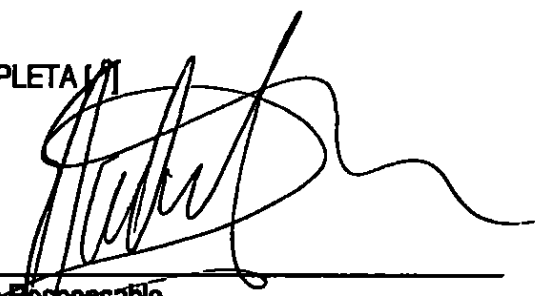
INCOMPLETA ☐

**DISEÑO INDUSTRIAL** ☐

- Nombre e identificación del peticionario ☐
- Nombre e identificación del inventor o diseñador ☐
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse ☐
- Representación gráfica ☐
- Comprobante de pago ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

  
Firma Responsable

Replicación 02058410 02022220  
Fecha (AHD) 2003-08-03 15:35:45 Folios 247  
Trámite C32 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC  
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No 27-00 Piso 5 y 10  
Conmutador 334 12 21-2 3 4  
Fax 281 31 25 e-mail info@sic.gov.co  
Santa Fe de Bogotá D.C. Colombia

## DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

### PRIMER EXAMEN DE FORMA

**EXPEDIENTE 00-58410**

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención

- |        |        |                                                                                                                                                                                         |
|--------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SI [ ] | NO [x] | NO APLICABLE [ ] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art 14-a)                                                                                             |
| SI [x] | NO [ ] | NO APLICABLE [ ] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art 14-c de la Decisión 344, literal g) del art 4 del Decreto 117/94)  |
| SI [x] | NO [ ] | NO APLICABLE [ ] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)  |
| SI [x] | NO [ ] | EXTEMPORANEAMENTE [ ] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París                                                        |
| SI [x] | NO [ ] | NO APLICABLE [ ] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional |
| SI [x] | NO [ ] | NO APLICABLE [ ] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art 4 D-3 Convenio de París, Concepto 5 de enero de 1999 SIC)  |
| SI [ ] | NO [x] | <b>CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS</b>                                                                                                                                                  |

**OBSERVACIONES** \* Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, es necesario que se allegue la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal Lo anterior de conformidad con el artículo 66 del Código de Procedimiento Civil

En consecuencia, se conceptua que esta solicitud

SI [ ] NO [X] Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] NO [X] Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente

Santafé de Bogotá, D C , 4 de Agosto del 2000

**EXAMINADOR JURIDICO**

202022

## INFORME DE PROTOCOLO

**Expediente** 00-58410

**Fecha** 4 de Agosto del 2000

Se certifica que

Desde fecha 22 de junio de 1994,  
del folio 76 618 al folio 76 623 del  
libro de Protocolo N<sup>o</sup> 259, obra el poder  
N<sup>o</sup> 15 256 conferido por F HOFFMANN LA  
ROCHE A G

domiciliado(a) en Basilea - Suiza

al doctor JOSE LLORED A CAMACHO y/o ALFONSO  
LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A

Representante en Santafé de Bogotá D C Los  
mismos

Facultad para desistir SI

Revisado 202022

# DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

## PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO  
EXPEDIENTE  
IPC

1323  
00 058.410  
A 61 K 31/55 11 31/435 11 31/495

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art 21 de la Decision 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invencion**

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art 8, Art 13-a)  
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a)  
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invencion en forma correcta (Art 13-e)  
 SI ☒ NO ☐ Contiene el titulo o nombre de la invencion en forma correcta (Art 13-b)  
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invencion (Art 13-c)  
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art 14-c junto con el literal d) del Art 4 del Dto 117 /94)  
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art 14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980)  
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art 13-d)  
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)  
 SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art 14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto 117 /94)  
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)  
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art 14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto 117 /94)

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TECNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D C ,  
Septiembre 15 de 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES  
202007

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

**CONCEPTO TECNICO** 1323  
**EXPEDIENTE** 00 058 410  
**IPC** A 61 K 31/55 // 31/435 // 31/495

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hace la siguiente observación

- 1 Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático

|                                                  |                                            |                                                           |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| <b>EXAMINADOR TECNICO<br/>DE PATENTES 202007</b> | <b>JEFE DIVISIÓN<br/>NUEVAS CREACIONES</b> | <b>Santa Fe de Bogotá, D C<br/>Septiembre 15 del 2000</b> |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|

## DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-58410

AUTO 2672

### DISPONE

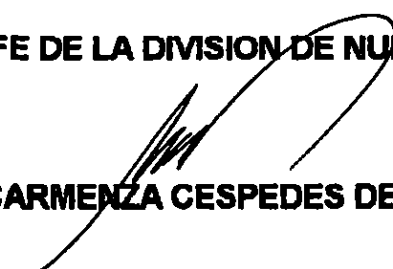
**ARTICULO PRIMERO** Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma

**ARTICULO SEGUNDO** Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa

### NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D C , a los 19 SET 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

  
ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

### NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D C , 21 SEP 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha 

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI      NO     

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022