

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

03-99663

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO "DERIVADOS IMIDAZO[1,5-A] PIRIMIDO[5,4-D]BENZAZEPINA COMO

MODULADORES DEL RECEPTOR GABA A"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 487/14 ; AGIK 31/55

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASEL, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. 10.784

Código 231

22. BOGOTÁ,D.C. 11 NOV. 2003

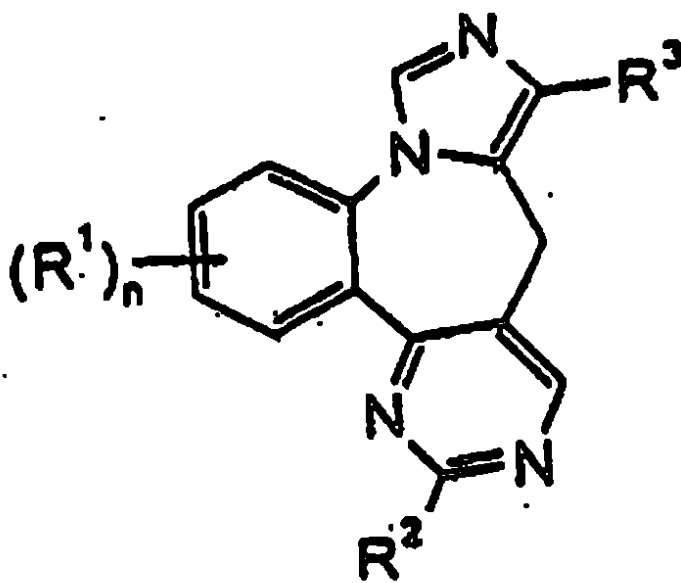
Q.F.
\$

⑩

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

⑪

FIGURA CARACTERISTICA:



⑫

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO GONZALEZ GONZALEZFIRMA: [Signature]

C.C. 17.499.681 BIA. T.P. 10.784

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación : 00099663 00000000 Folios : 105
 Fecha CREO : 2003-12-11 16:04:23
 Trámite : 041 PCT-PATENTE 179 FASE NUCI 411 PRESENTAC
 Dependencia : 0000 DIVISION DE BUENAS QUERESTONES

RECIBO : 0001370007

RECIBO OFICIAL DE CASH : 93 - 75.213
 FECHA : 16 DE DICIEMBRE DE 2003

***** CONCEPTOS Y PAGOS *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	CÁLCULO	CUENTA	Co. PAGO	FECHA PGO	VAL. PAGO
ALCANTARA Y CIA S. A.	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-0011-1-1	7030470	16/10/2003	1,127,360.60

***** CONCEPTOS *****

CANT. BENEFITARIO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50928 01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE ES 71	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

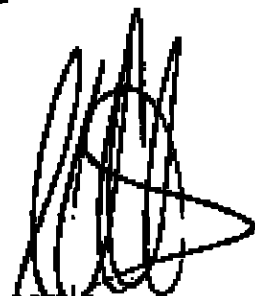
MONTO CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CASH OFICIALES AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA 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 esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personeria 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 LLOREDA****T.P. No. 10.784****Código 231**

TRADUCCION OFICIAL NO. 075-2001
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Legalizaciones de un poder otorgado por F. Hoffmann-La Roche AG., con Certificación Notarial, escritos simultáneamente en inglés y en español.

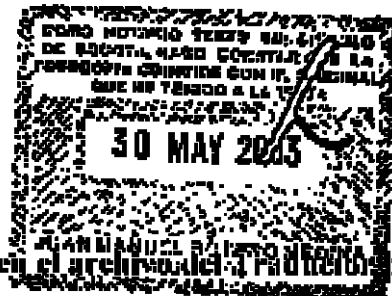
El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czokay y Dr. W. Spoden, como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello:

BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS

No. Prot. Not. 50/2001

A continuación Apostilló de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961 expedida en Alemania, en relación con la firma del señor Beat Burgin, de fecha 7 de Marzo de 2001, firmado por Heidi Fischer.



Es traducción fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para su confrontación, a la cual me remito.

Bogotá, D.C. 17 de Abril de 2001

Angela A. Pujero
ANGELA A. PUJERO
Traductor e Intérprete
Resol. No. 017 del 81 Ministerio

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presenta.-

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma H. Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, otorga poder a los Drs. JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHEO, domiciliados en Bogotá, Colombia. Dado y firmado por los Drs. H.F. Czepak y W. Spoden, el 28 de febrero 2001. Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B. Börgin, el 2 de marzo 2001.

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. B. Börgin

3. Actuando en calidad de notario público

4. lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 7. de marzo 2002

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea

8. bajo el No 2.129/ 3.585

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo. Heidi Fischer

de la ciudad de Basel (Basilea)

Heidi Fischer

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 24 de abril 2001.

LUZ ARRIAGA DE HERRERA
Traductora de Idiomas de Suiza

[Firma manuscrita]
Heidi Fischer

COMANDO DE LAS FUERZAS
ARMADAS

413

413000

COMANDO DE LAS FUERZAS
ARMADAS
DOCUMENTO DE EMERGENCIA
LAS FUERZAS ARMADAS

COMANDO DE LAS FUERZAS
ARMADAS

413000

COMANDO DE LAS FUERZAS
ARMADAS
DOCUMENTO DE EMERGENCIA
LAS FUERZAS ARMADAS

30 MAY 2003

Los abajo firmados.

F. Hoffmann-La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza,

The undersigned,

F. Hoffmann-La Roche AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland,

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

of 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 5º, nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de 1971

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto las facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, presentar los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transer, someter a arbitraje, desistir, perorar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

February 28, 2001

Given and signed this

Dr. H.-F. Gzokay
Assistant Manager

Dr. W. Späthen
Holder of
Procuration



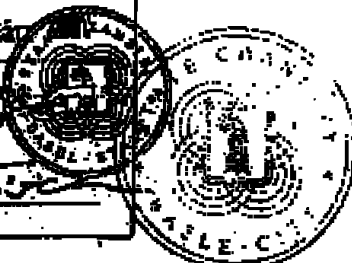
WLD EXECUTE OTHER SIDE

[Signature]



APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz / Suisse
Dieses öffentliche Urkunde
2. ist unterzeichnet von *[Signature]*
3. in der Person *[Signature]*
4. als *[Signature]* mit dem *[Signature]* des *[Signature]*
5. in Basel (CH) am *7. März 2001*
6. unter No. *272513*
7. durch die Signatur des Kantons Basel
8. unter No. *272513*
9. Siegel/Stempel: 10. Unterschrift: *[Signature]*



NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

Estados Unidos de América
Estado de
Condado de

En el día de mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

quien día le da conocer y me consta
que usó la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
el presente instrumento es verdadero y que en él
se expresan

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Cantón de
Ciudad de

En el día de Marzo de 2001, compareció
Dr. G. Czaky y Dr. W. Spoden, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien declaró juramentado decir y que
son Asistentes de Gerencia de F. Hoffmann-La
Roche AG

la compañía nombrada en
el documento, que amocede, una sociedad
cápitamente organizada y existente conforme a los
leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de
Basilea, Suiza.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Suiza, Ciudad de
Basilea, el día 15/89,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado, el presente instrumento, juramentado es
prueba suficiente de que el presente instrumento es
verdadero y que en él se expresan

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Suiza, Ciudad de
Basilea, el día 15/89,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado, el presente instrumento, juramentado es
prueba suficiente de que el presente instrumento es
verdadero y que en él se expresan



Not. Pub. No. 50/2001

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

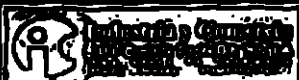
United States of America
State of
County of

On this day of , 2001,
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person who
executed the foregoing instrument, who being by me
duly acknowledged and who they are Assistant
Manager and Holder of F. Hoffmann-La
Roche AG, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Switzerland, United States
of America, domiciled at the City of Basel, Switzerland.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at Switzer-
land, City of Basel, under date of
15th day of June, 1989,
and hereby certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
acts therein contained are true, which he attests.

Handwritten signature: H. C. ...

		FORMATO DE DIGITALIZACION RELACION DE ANEXOS			Royal Technologies S.A. Desarrollo Tecnológico y Digital
Expediente No		03099663		No de Folia	
Item		No de Unidades			
1	CD				
2	DVD				
3	REVISTA				
4	LIBRO				
5	PERIODICO				
6	DISQUETES				
7	SOBRE DE MANILA				
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA				
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO				
10	OTROS:				
Observaciones: <i>Arte final</i>					

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FECHA INICIO FASE NACIONAL 18-12-2003

SOLICITUD FECHA 08-03-2002
INTERNACIONAL No. PCT/EP02/05121

(51) INT. CL.: C07D 487/14 ; A61K 31/55

(21) No. SOLICITUD: 03-99663

(71) SOLICITANTE: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 11/11/2003

(30) PRIORIDAD:

(72) INVENTOR(ES): MASCIADRI, Raffaello; THOMAS, Andrew, William y WICHMANN, Juerger.

(31) No. DE SOLICITUD: 01112222.3

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 18-05-2001

(74) REPRESENTANTE LEGAL: JOSE ANTONIO LL REDA

(33) PAÍS: EP

(54) TÍTULO:

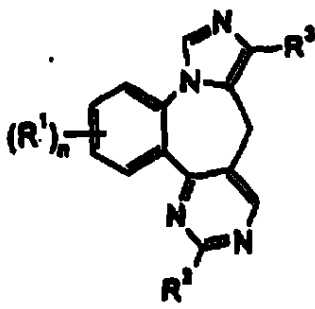
"DERIVADOS IMIDAZO[1,5-A]PIRIMIDO[3,4-D]BENZAZEPINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR GABA A"

PUBLICACION INTERN WU 02/094839 FECHA 28-11-2002

(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula general



I

en donde

R¹ es halógeno o alquilo inferior;

R² es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, -(CH₂)_m-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido por alcoxilo inferior, o es -(CH₂)_m-indolilo;

R³ es -C(O)-alquilo inferior, -C(O)OH, o un grupo heteroaromático de cinco miembros, cuyos anillos pueden estar sustituidos por alquilo inferior o cicloalquilo;

n es 0, 1 ó 2;

m es 0, 1 ó 2;

y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

PATENTE



MODELO DE UTILIDAD



DISEÑO INDUSTRIAL

SOLICITANTES, RAZON SOCIAL O APELLIDOS Y NOMBRES F. HOFFMANN-LA ROCHE AGSOLICITUD INTERNACIONAL NO. PCT/EP02/05121 08-05-2002DOMICILIO Basel, SuizaREPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLORED ATITULO "DERIVADOS [IMIDAZO[1,5-A] PIRIMIDINO[5,4-D]BENZAZEPINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR GABA A"CLASIFICACION C07D 487/14EXPEDIENTE No. 03-99663 FECHA DE SOLICITUD 11-11-03 ROLLO MICROFILM

CERTIFICADO No. _____ FECHA DE CONCESION _____ VIGENCIA DESDE _____ HASTA _____

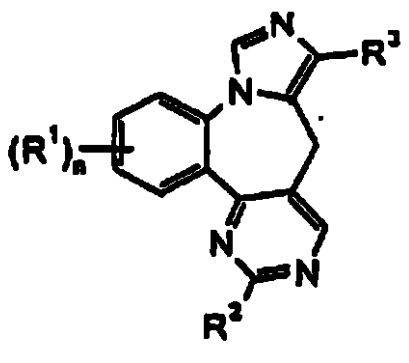
PRORROGA _____ CAMBIO DE NOMBRE _____

TRASPASO A _____

INVENTORES MASCIADRI Raffaele; THOMAS, Andrew, William y WICHMANN, Juergen.

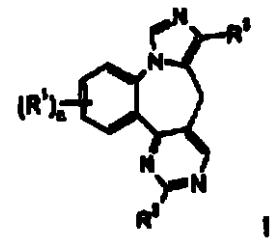
OTROS _____

(FORMA P-104)	
EXTRACTO	
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/05121	
03-99663	
22	11-11-03
31	01112222.3
32	18-05-2001
EP	
51	COD 487/14
74	JOSE ANTONIO LLOREDA
72	MASCIADRI, Raffaello; THOMAS, Andrew, William y WICHMANN, Juergen.



Título No. _____ Fecha _____
(57) Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula general



en donde
R¹ es halógeno o alquilo inferior;
R² es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, -(CH₂)_n-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido por alcoxilo inferior, o es -(CH₂)_n-indolilo;
R³ es -C(O)-alquilo inferior, -C(O)OH, o un grupo heteroaromático de cinco miembros, cuyos anillos pueden estar sustituidos por alquilo inferior o cicloalquilo;
n es 0, 1 ó 2;

71	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
Basel, Suiza	
54	TÍTULO "DERIVADOS IMIDAZO[1,5-A] PIRIMIDO[5,4-D]BENZAZEPINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR GABA A"

17

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20680	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) en su caso, donde aplica, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 02/05121	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 08/05/2002	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 18/05/2001
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 18. Una copia será remitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañada de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ enunciado en la solicitud internacional en forma escrita.

☐ presentada junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.

☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que el listado de secuencias escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.

☐ se ha proporcionado la afirmación de que la información registrada en forma legible por computador es idéntica al listado de la secuencia antes.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla 1).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla 11).

4. Respecto al título.

☐ El título es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el título se usa:

DERIVADOS IMIDAZO[1,3-A] PIRIMIDO[5,4-D]BENZAZEPINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR GABA A

5. Respecto al resumen.

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Resumen III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☒ Ninguna de las figuras.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP 02/05121

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D487/14 A61K31/33 A61P25/28

Según la Clasificación de Patentes Internacionales (CIP) y según la clasificación nacional y la CIP

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación relativa buscada (según la clasificación según el ámbito de clasificación)

IPC: 7 C07D A61K

Documentación buscada fuera de documentación relativa hasta donde dichos documentos se incluyen en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, hiperenlaces usados)

EPO-internal, WPI Data, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citas de documentos con indicación, donde sea apropiado, de los rasgos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	GERECKE MAX ET AL.: "Nuevos derivados tetraolizos de imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepinas y de imidazo(1,5-a)liso(3,2-f)(1,4)diacepinas" HETEROCYCLES, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, Vol. 39, no. 2, 1994, páginas 693-721, XP002198330 ISSN: 0365-5414 introducción, fórmula general (I)	1-16
A	EP 0 519 307 A (HOFFMANN LA ROCHE) Diciembre 23 1992 (1992-12-23) página 3, línea 1 -página 4, línea 1; reivindicaciones 1,19	1-16

☒ En el apartado C se mencionan más documentos
 ☒ En el anexo se menciona miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica al cual no se considera de relevancia particular 'B' documento anterior para publicación en o después de la fecha de presentación internacional 'C' documentos que puedan servir como ejemplos reivindicaciones de prioridad o que se citan para establecer la fecha de publicación de una invención o una razón especial (según se especifica) 'D' documento que se refiere a una invención oral, uso, exhibición u otro medio 'E' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada	'F' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud por el tiempo para cubrir el principio o teoría que invoca la invención 'G' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento en sí mismo o en su totalidad 'H' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica 'I' documento miembro de la misma familia de patentes
--	---

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional Agosto 19 de 2002	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 27/08/2002
--	---

Nombre y Dirección de correo de ISA European Patent Office, P.O. 531 6 Patatshan 3 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 461 apr nl, Fac. (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizada Würth, C
--	--

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/05121

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de las partes relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WANG Q ET AL: "LINKING OF THE SITE OF UNION BENZODIAZEPINE WITH THE RECEPTOR GABA A" CNS DRUG REVIEWS, BRANFORD, CT, US, vol. 5, no. 2, 1999, páginas 125-144, XP001066233 ISSN: 1080-563X todo el documento	1-16
A	FR 2 783 826 A (SYNTHELABO) Marzo 31, 2000 (2000-03-31) página 36, línea 31 - página 37, línea 23; reivindicación 1	1-16
A	WO 01 34603 A (NEUROGEN CORP; ALBAUGH PAMELA (US); HUTCHISON ALAN (US); SHAW KENN) Mayo 17, 2001 (2001-05-17) página 4, línea 1 - página 7, línea 23; reivindicación 1	1-16
B	WO 02 40487 A (HOFFMANN LA ROCHE) Mayo 23, 2002 (2002-05-23) reivindicaciones 1, 14	1-16

Fuente PCT/SI/2002-02 creado de la hoja segunda (14/6 1999)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 02/05121

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
EP	0519307	A	23-12-1999	AU	655472	B2	22-12-1994
				AU	1823492	A	24-12-1992
				CA	2069382	A1	18-12-1992
				CZ	9201850	A3	15-12-1993
				EP	0519307	A2	23-12-1999
				FI	922827	A	18-12-1992
				IE	921945	A1	30-12-1992
				JP	1978031	C	17-10-1995
				JP	5202051	A	10-08-1993
				JP	7008869	B	01-02-1995
				NO	922367	A	18-12-1992
				NZ	243091	A	25-11-1994
				US	5387585	A	07-02-1995
				BR	9202286	A	02-02-1993
				MX	9202852	A1	01-12-1992
				ZA	9204245	A	24-02-1993
PR	2783828	A	31-03-2000	FR	2783828	A1	31-03-2000
WO	0134603	A	17-05-2001	AU	1481701	A	06-06-2001
				BR	0015420	A	16-07-2002
				EP	1228069	A2	07-08-2002
				WO	0134603	A2	17-05-2001
WO	0240487	A	23-05-2002	WO	0240487	A2	23-05-2002
				US	2002103371	A1	01-08-2002

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or applicant's file reference Case 20990	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/223) as well as, where applicable, Form 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/05121	International filing date (day/month/year) 08/05/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 18/05/2001
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

2. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

5. ☐ Unity of invention is lacking (See Box II).

6. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

INTERZODOL, 5- α -HYDROXY- β ,4-DI-1-BENZAZEPINE DERIVATIVES AS GABA A RECEPTOR MODULATORS

7. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this International Search Report, submit comments to this Authority.

8. The figure(s) or drawing(s) to be published with the abstract is/are No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because the figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/05121

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/14 A61K31/55 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Main patent documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than in main documentation is the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search phase of data base and, where practical, search terms used

EPD-Internal, MPI Data, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GERECKE MAX ET AL: "New tetracyclic derivatives of imidazo(1,5-a)(1,4)benzodiazepines and of imidazo(1,5-a)thieno(3,2-f)(1,4)diazepines" HETEROCYCLES, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 39, no. 2, 1994, pages 693-721, XP002198330 ISSN: 0385-5414 Introduction, general formula (I)	1-16
A	EP 0 519 307 A (HOFFMANN LA ROCHE) 23 December 1992 (1992-12-23) page 3, line 1 -page 4, line 1; claims 1,19 -/-	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *L* earlier document not published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubt on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see special list)
- *O* document relevant to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but which is considered the principle or thereby clarifying the invention

- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be distinguished to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be distinguished to involve an inventive step when the document is combined with one or more other cited documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document members of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 August 2002

Date of mailing of the international search report

27/08/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 1, 4800 Leuven 2
NL - 3800 LEU
Tel: +31-71-505-2100, Ex. 31 050 000
Fax: +31-71-505-3315

Authorized officer

Wirth, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/05121

CITATIONS OF DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WANG Q ET AL: "LIGANDS OF THE GABAA RECEPTOR BENZODIAZEPINE BINDING SITE" CNS DRUG REVIEWS, BRANFORD, CT, US, vol. 5, no. 2, 1999, pages 125-144, XP001008283 ISSN: 1080-563X the whole document	1-16
A	FR 2 783 828 A (SYNTHELABO) 31 March 2000 (2000-03-31) page 36, line 31 -page 37, line 23; claim 1	1-16
A	WO 01 34603 A (NEUROGEN CORP ;ALBAUGH PAMELA (US); HUTCHISON ALAN (US); SHAW KERN) 17 May 2001 (2001-05-17) page 4, line 1 -page 7, line 25; claim 1	1-16
E	WO 02 40487 A (HOFFMANN LA ROCHE) 23 May 2002 (2002-05-23) claims 1,14	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 02/05121

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0519307	A	23-12-1992	AU 655472 B2	22-12-1994
			AU 1829492 A	24-12-1992
			CA 2069382 A1	18-12-1992
			CZ 9201850 A3	15-12-1993
			EP 0519307 A2	23-12-1992
			FI 922827 A	18-12-1992
			IE 921945 A1	30-12-1992
			JP 1978031 C	17-10-1995
			JP 5202051 A	10-08-1993
			JP 7008869 B	01-02-1995
			KO 922357 A	18-12-1992
			NZ 243091 A	25-11-1994
			US 5387585 A	07-02-1995
			BR 9202286 A	02-02-1993
			MX 9202852 A1	01-12-1992
			ZA 9204245 A	24-02-1993
FR 2783828	A	31-03-2000	FR 2783828 A1	31-03-2000
WO 0134603	A	17-05-2001	AU 1481701 A	06-06-2001
			BR 0015420 A	16-07-2002
			EP 1228069 A2	07-08-2002
			WO 0134603 A2	17-05-2001
WO 0240487	A	23-05-2002	WO 0240487 A2	23-05-2002
			US 2002103371 A1	01-08-2002

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación:

Noviembre 28 de 2002 (28.11.2002)

(40) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 02/094834 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/55, A61P 25/28

C07D 487/14,

(51) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, FI, GB, GR, HU, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NG, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/BO2002/05121

(22) Fecha de Registro Internacional: Mayo 8 de 2002 (08.05.2002)

(54) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). Patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR). Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(23) Idioma de depósito:

inglés

(26) Idioma de Publicación:

inglés

Publicable:

- con reserva de la lengua internacional

(30) Información de Prioridad:

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase en "Las Nuevas Clases sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Circula PCT.

04112222.0

Mayo 18 de 2001 (18.05.2001)

EP

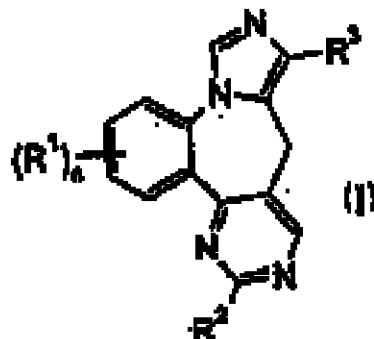
(71) Solicitante: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH); 134 Graubühlstrasse, CH-4050 Basle (CH)

(72) Inventores: MASCIAIOLI, Raffaele; 228 Klybeckstrasse, CH-4057 Basle (CH); THOMAS, Andrew, William; 3 Zwinglistrasse, CH-4127 Dübendorf (CH); WUCHMANN, Jürgen; 32 Im Wollistibühl, 79185 Stetten (DE).

(74) Agente: JUPPE, Regina; Graubühlstrasse 124, CH-4070 Basle (CH)

(54) Título: "DERIVADOS IMIDAZO[1,5-A]PIRIMIDO[5,4-D]BENZAZEPINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR GABA A"

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R¹ es halógeno o alquilo inferior; R² es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, -(CH₂)_n-fenilo, en donde el anillo fenilo puede ser substituído por alquilino inferior, n es (CH₂)_n-indolilo; R³ es -C(O)O-, alquilo inferior, -C(O)OH, o un grupo heteroaromatilico de cinco miembros, cuyos anillos pueden estar substituídos por alquilino inferior o cicloalquilo; n es 0, 1 o 2; m es 0, 1 o 2; y sus sales de adición ácida farmacépticamente aceptables. Se ha encontrado que esta clase de compuestos muestra alta afinidad y selectividad por los sitios de unión del receptor α5 de GABA A y pueden ser útiles para el tratamiento de mejoras cognitivas o de trastornos cognitivos como la enfermedad de Alzheimer.



WO 02/094834 A1

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
28 November 2002 (28.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/094834 A1(51) International Patent Classification: C07D 487/14,
A61K 31/55, A61P 25/28

(21) International Application Number: PCT/EP02/05121

(22) International Filing Date: 8 May 2002 (08.05.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0111222.3 18 May 2001 (18.05.2001) EP

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH);
134 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel (CH).(72) Inventors: MASCIADRI, Raffaele; 228 Klybeckstrasse,
CH-4057 Basel (CH); THOMAS, Andrew, William; 5
Zwinglistrasse, CH-4127 Dinteklen (CH); WICHMANN,
Jürgen; 32 Im Wollschmuhl, 79585 Stetten (DE).(74) Agent: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 134,
CH-4070 Basel (CH).

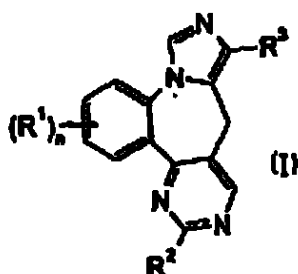
(81) Designated States (national): AT, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GR, GU, HK, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LJ, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GM, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published
with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

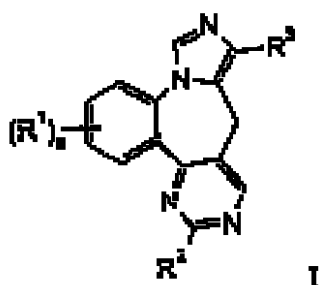
(54) Title: IMIDAZO [1,5-A] PYRIMIDO [5,4-D] BENZOXEPINE DERIVATIVES AS GABA A RECEPTOR MODULATORS

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) wherein R¹ is halogen or lower alkyl; R² is hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl, -(CH₂)_n-phenyl, wherein the phenyl ring may be substituted by lower alkoxy, or is (CH₂)_n-indolyl; R³ is C(O)O-lower alkyl, -C(O)OH, or a five membered heteroaromatic group, which rings may be substituted by lower alkyl or cycloalkyl; n is 0, 1 or 2; m is 0, 1 or 2; and their pharmaceutically acceptable acid addition salts. It has been found that this class of compounds show high affinity and selectivity for GABA A α5 receptor binding sites and might be useful for the treatment of cognitive enhancer or of cognitive disorders like Alzheimer's disease.

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL**

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula general



en donde

10 R^1 es halógeno o alquilo inferior;

R^2 es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, $-(CH_2)_m-$ fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido por alcoxilo inferior, o es $-(CH_2)_m$ -indolilo;

15 R^3 es $-C(O)O$ -alquilo inferior, $-C(O)OH$, o un grupo heteroaromático de cinco miembros, cuyos anillos pueden estar sustituidos por alquilo inferior o cicloalquilo;

n es 0, 1 ó 2;

m es 0, 1 ó 2;

y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

20 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es un grupo heteroaromático de cinco miembros, cuyos anillos pueden estar sustituidos por cicloalquilo.

25 3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en que R^3 es el grupo $-C(O)O$ -alquilo inferior, R^1 es hidrógeno y R^2 es tal como se describe en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivin-

dicación 3, que es

Éster etílico del ácido 9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,

5 Éster etílico del ácido 6-propil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,

Éster etílico del ácido 6-(1-metiletíl)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,

Éster etílico del ácido 6-ciclopropil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,

10 Éster etílico del ácido 6-[(4-metoxifenil)metil]-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

o

Éster etílico del ácido 6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico.

15 5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es el grupo $-C(O)O$ -alquilo inferior, R^2 es tal como se describe en la reivindicación 1 y R^3 es halógeno.

20 6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, que es

Éster etílico del ácido 3-fluoro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,

Éster etílico del ácido 3-fluoro-6-propil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,

25 Éster etílico del ácido 3-fluoro-6-(1-metiletíl)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,

Éster etílico del ácido 6-ciclopropil-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

o

Éster etílico del ácido 3-bromo-6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^3 es el grupo 1,2,4-oxadiazolilo o isoxazolilo, sustituido opcionalmente por alquilo inferior o cicloalquilo, R^2 es alquilo inferior, n es 0 ó 1 y R^1 es halógeno.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, que es

10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metil-9H-imidazo(1,5-a)pirimido[5,4-d][1]benzazepina o 2-bromo-11-metil-7-(5-metil-isoxazol-3-il)-9H-4b,6,10,12-tetraaza-dibenzo[e,g]azuleno.

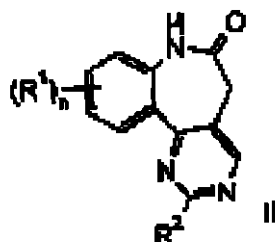
9. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de fórmula I tal como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 8 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la subunidad $\alpha 5$ de GABA A.

11. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I tal como se describe en las reivindicaciones 1 a 8, cuyo proceso comprende

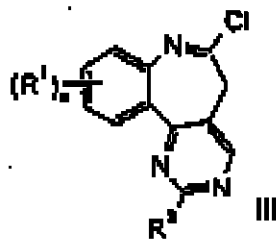
a) reacción de un compuesto de fórmula

25



con fosforoxicloruro

para dar un compuesto de fórmula

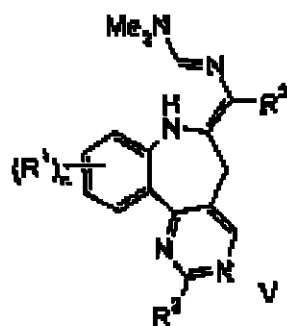


en donde los sustituyentes R^1 y R^2 y n tienen los significados dados en la reivindicación 1, y reacción de este compuesto con



IV

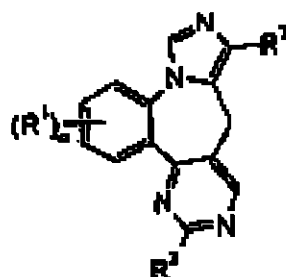
para dar un compuesto de fórmula



y ciclación de este compuesto con



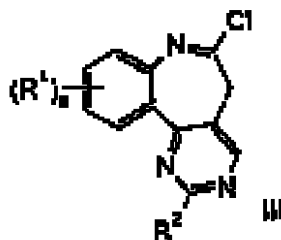
para dar un compuesto de fórmula



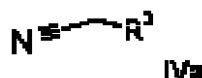
en donde R^1-R^3 ; y n tienen los significados dados en la reivindicación 1, o

b) reacción de un compuesto de fórmula

5



en donde los sustituyentes R^1 y R^2 y n tienen los significados dados en la reivindicación 1, con



15 para dar un compuesto de fórmula I, o

c) modificar uno o más sustituyentes R^1-R^3 con las definiciones dadas anteriormente, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

20 12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, siempre que se prepare por un proceso tal como se reivindica en la reivindicación 10 o por un método equivalente.

25 13. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 para el tratamiento de enfermedades.

14. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medi-

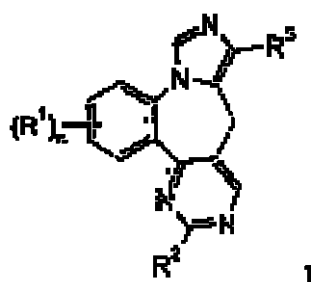
cemento para el tratamiento de trastornos cognitivos.

15. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

5 16. La invención tal como se ha descrito hasta aquí.

Claims

1. A compound of the general formula



wherein

R^1 is halogen or lower alkyl;

R^2 is hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl, $-(CH_2)_n$ -phenyl, wherein the phenyl ring may be substituted by lower alkoxy, or is $-(CH_2)_n$ -indolyl;

R^3 is $-C(O)O$ -lower alkyl, $-C(O)OH$, or a five membered heteroaromatic group, which rings may be substituted by lower alkyl or cycloalkyl;

n is 0, 1 or 2;

m is 0, 1 or 2;

and their pharmaceutically acceptable acid addition salts.

2. A compound of formula I according to claim 1, wherein R^3 is a five membered heteroaromatic group, which rings may be substituted by cycloalkyl.

3. A compound of formula I according to claim 1, in which R^3 is the group $-C(O)O$ -lower alkyl, R^1 is hydrogen and R^2 is as described in claim 1.

4. A compound of formula I according to claim 3, which is

9H-imidazo[1,5-a]pyrimido[5,4-d][1]benzazepine-10-carboxylic acid ethyl ester,

6-propyl-9H-imidazo[1,5-a]pyrimido[5,4-d][1]benzazepine-10-carboxylic acid ethyl ester,

6-(1-methylethyl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrimido[5,4-d][1]benzazepine-10-carboxylic acid

ethyl ester,

6-cyclopropyl-9H-imidazo[1,5-a]pyrimido[5,4-d][1]benzazepine-10-carboxylic acid ethyl ester,

6-[(4-methoxyphenyl)methyl]-9H-imidazo[1,5-a]pyrimido[5,4-d][1]benzazepine-10-

5 carboxylic acid ethyl ester or

6-methyl-9H-imidazo[1,5-a]pyrimido[5,4-d][1]benzazepine-10-carboxylic acid ethyl ester.

5. A compound of formula I according to claim 1, wherein R^3 is the group $-C(O)O$ -lower alkyl, R^2 is as described in claim 1 and R^1 is halogen.

6. A compound of formula I according to claim 5, which is

10 3-fluoro-6-methyl-9H-imidazo[1,5-a]pyrimido[5,4-d][1]benzazepine-10-carboxylic acid ethyl ester,

3-fluoro-6-propyl-9H-imidazo[1,5-a]pyrimido[5,4-d][1]benzazepine-10-carboxylic acid ethyl ester,

15 3-fluoro-6-(1-methylethyl)-9H-imidazo[1,5-a]pyrimido[5,4-d][1]benzazepine-10-carboxylic acid ethyl ester,

6-cyclopropyl-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a]pyrimido[5,4-d][1]benzazepine-10-carboxylic acid ethyl ester or

3-bromo-6-methyl-9H-imidazo[1,5-a]pyrimido[5,4-d][1]benzazepine-10-carboxylic acid ethyl ester.

20 7. A compound of formula I according to claim 1, wherein R^3 is the group 1,2,4-oxadiazolyl or isoxazolyl, optionally substituted by lower alkyl or cycloalkyl, R^2 is lower alkyl, n is 0 or 1 and R^1 is halogen.

8. A compound of formula I according to claim 7, which is

25 10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-6-methyl-9H-imidazo[1,5-a]pyrimido[5,4-d][1]benzazepine or

2-bromo-11-methyl-7-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-8,11,4b,6,10,12-tetraza-
dibenzo[e,g]azulene.

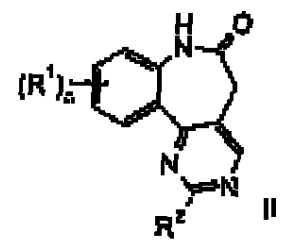
9. A medicament containing one or more compounds of formula I as claimed in claims 1 to 8 and pharmaceutically acceptable excipients.

30

10. A medicament according to claim 9 for the treatment of diseases related to the GABA A $\alpha 5$ subunit.

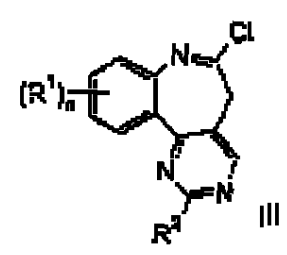
11. A process for preparing a compound of formula I as described in claims 1 to 8, which process comprises

5 a) reacting a compound of formula

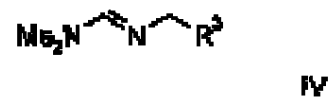


with phosphoroylchloride

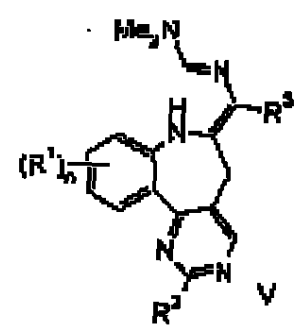
to give a compound of formula



10 wherein the substituents R¹ and R² and n have the significances given in claim 1, and reacting this compound with



to a compound of formula

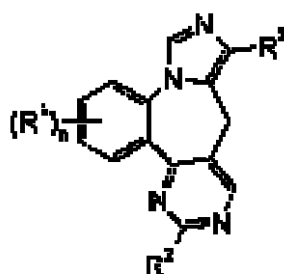


15 and cyclising this compound with

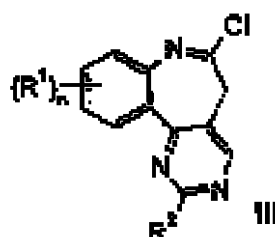
- 49 -

MeCO₂H

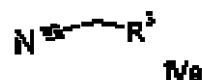
to a compound of formula

wherein R¹, R² and n have the significances given in claim 1, or

b) reacting a compound of formula

wherein the substituents R¹ and R² and n have the significances given in claim 1,

with



to give a compound of formula I, or

c) modifying one or more substituents R¹-R³ within the definitions given above, and

if desired, converting the compounds obtained into a pharmaceutically acceptable acid addition salt.

13. A compound of formula I according to any one of claims 1 to 8, whenever prepared by a process as claimed in claim 10 or by an equivalent method.

13. The use of a compound of formula I in accordance with claims 1 to 8 for the treatment of diseases.

- 50 -

14. The use of a compound of formula I according to claims 1 to 8 for the preparation of a medicament for the treatment of cognitive disorders.

15. The use of a compound of formula I according to claims 1 to 8 for the preparation of a medicament for the treatment of Alzheimer's disease.

16. The invention as herein before described.

37

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

(Reporte Nacionalizado de acuerdo a la Notificación del Presidente de la EPO publicada en el OJ11/2001)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20880	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Forma PCT/PEA/21a)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP 02/05121	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09/05/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 18/05/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC : C07D487/14		
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.																									
2. Este REPORTE consta de un total de <u>2</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad [ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT]. Estos anexos constan de un total de <u> </u> páginas.																									
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; margin-top: 10px;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td style="width: 5%;">☒</td> <td style="width: 90%;">Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td>☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>☐</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td>☐</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td>☒</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td>☐</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td>☐</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td>☐</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>		I	☒	Bases del Reporte	II	☐	Prioridad	III	☐	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	IV	☐	Falta de unidad de invención	V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	VI	☐	Ciertos documentos citados	VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional	VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
I	☒	Bases del Reporte																							
II	☐	Prioridad																							
III	☐	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																							
IV	☐	Falta de unidad de invención																							
V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																							
VI	☐	Ciertos documentos citados																							
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional																							
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																							
Fecha de presentación de la demanda 31/10/2002	Fecha de terminación de este reporte 19/11/2002																								
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-50295 Munich Tel.: (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epcu d Fax: (+49-89) 2399 4465	Funcionario autorizado TZSCHOPPE D A Teléfono (+49-89) 2399 2828																								

I. Bases del reporte

Las bases de este examen preliminar internacional es la solicitud como fue presentada originalmente.

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a la novedad, el nivel inventivo o la aplicación industrial

A la luz de los documentos citados en el reporte de búsqueda internacional, se considera que la invención como se definió en las reivindicaciones cumple los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) del PCT, i.e, esto parece ser novedoso, involucra un nivel inventivo y es industrialmente aplicable.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference Case 20880	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPPEA/416)	
International application No. PCT/EP 02/ 05121	International filing date (day/month/year) 08/05/2002	Priority date (day/month/year) 18/05/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D487/14		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; objections and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 31/10/2002	Date of completion of this report 19/11/2002
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523636 epou d Fax: (+49-89) 2399-4463	Authorized officer TZSCHOPPE D A Tel. (+49-89) 2399 2328

Form PCT/IPPEA/409 (cover sheet) P20476 (October 2002)



**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**International application No PCT/EP 02/05121

I. Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. it appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

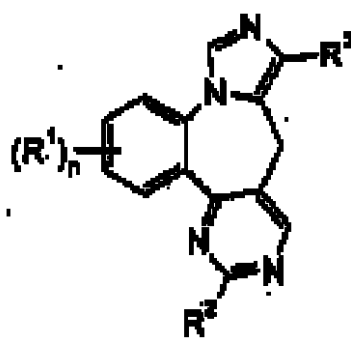
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS IMIDAZO[1,5-A] PIRIMIDO[5,4-D] BENZAZEPINA COMO
MODULADORES DEL RECEPTOR GABA A

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en donde

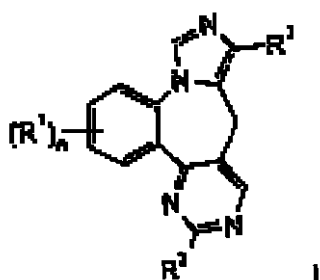
- R^1 es halógeno o alquilo inferior;
 R^2 es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -fenilo, en donde el anillo fenilo puede ser substituido por alcoilo inferior, o es $-(CH_2)_m$ -indolilo;
 R^3 es $C(O)O$ -alquilo inferior, $-C(O)CH_3$, o un grupo heteroaromático de cinco miembros, cuyos anillos pueden estar substituidos por alquilo inferior o cicloalquilo;
 n es 0, 1 o 2;
 m es 0, 1 o 2;
 y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Se ha encontrado que esta clase de compuestos muestra alta afinidad y selectividad por los sitios de unión del receptor $\alpha 5$ de GABA A y pueden ser útiles para el tratamiento de mejoras cognoscitivas o de trastornos cognoscitivos como la enfermedad de Alzheimer.

DERIVADOS IMIDAZO[1,5-A]PIRIMIDO[5,4-D]BENZAZEPINA COMO
MODULADORES DEL RECEPTOR GABA A

La presente invención se refiere a los derivados sustituidos de imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina con la siguiente fórmula

5.



en donde

- 10 R^1 es halógeno o alquilo inferior;
 R^2 es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido con alcóxido inferior, o es $-(CH_2)_n$ -indolilo;
 R^3 es $-C(O)O$ -alquilo inferior, $-C(O)OH$, o un grupo heteroaromático de cinco miembros, cuyos anillos pueden
 15 estar sustituidos con alquilo inferior o cicloalquilo;
 n es 0, 1 ó 2;
 m es 0, 1 ó 2;

y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

- 20 Ahora, se ha descubierto que esta clase de compuestos muestran una elevada afinidad y selectividad para los sitios de unión del receptor $\alpha 5$ de GABA A y podrían ser útiles para una mejora cognitiva o para trastornos cognitivos tales como la enfermedad de Alzheimer.

- 25 Los receptores para el neurotransmisor inhibitorio principal, ácido gamma-aminobutírico (GABA), se dividen en dos clases principales: (1) receptores GABA A, que son miembros de la superfamilia de canales iónicos unidos a

ligando y (2) receptores GABA B, que son miembros de la familia de receptores unidos a proteína G. El complejo del receptor GABA A que es un polímero de proteínas heteropentamérico unido a membrana está compuesto principalmente de subunidades α , β y γ .

Actualmente se han clonado y secuenciado un total de 21 subunidades del receptor GABA A. Tres tipos de subunidades (α , β y γ) se requieren para la construcción de receptores GABA A recombinantes que imitan lo más fidedignamente posible las funciones bioquímicas, electrofisiológicas y farmacológicas de los receptores GABA A nativos obtenidos de células de cerebro de mamífero. No existe ninguna evidencia clara que los sitios de unión de las benzodiazepinas se encuentren entre las subunidades α y γ . Entre los receptores GABA A recombinantes, $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ imita muchos efectos de los subtipos clásicos BzR tipo-I, mientras que los canales iónicos $\alpha 2\beta 2\gamma 2$, $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ se llaman BzR tipo-II.

Ha sido demostrado por McNamara y Skelton en *Psychobiology*, 21:101-108 que el agonista inverso del receptor de benzodiazepinas β -CCM potencia el aprendizaje espacial en el laberinto de agua de Morris. Sin embargo, β -CCM y otros agonistas inversos de receptores convencionales de benzodiazepina son espasmódicos o pro-espasmódicos lo que previene su uso como agente potenciador de la cognición en humanos. Además, estos compuestos no son selectivos dentro de las subunidades del receptor GABA A, mientras que un receptor parcial $\alpha 5$ de GABA A o agonista inverso total que está relativamente libre de actividad en los

síttos de unión de los receptores $\alpha 1$ y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$ de GABA A puede ser utilizado para proporcionar un medicamento que es útil para potenciar la cognición con actividad espasmódica reducida o sin ella. También es posible usar
5 los agonistas inversos de $\alpha 5$ de GABA A que no están libres de actividad en los sitios de unión de los receptores $\alpha 1$ y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$ de GABA A pero que son funcionalmente selectivos para las subunidades que contienen $\alpha 5$. Sin embargo, se prefieren los agonistas inversos que son selectivos para las subunidades $\alpha 5$ de GABA A y que están
10 relativamente libres de actividad en los sitios de unión de los receptores $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$ de GABA A.

El objeto de la presente invención son compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables, la preparación de los compuestos anteriormente mencionados, los
15 medicamentos que los contienen y su elaboración así como el uso de los compuestos anteriormente mencionados en el control y la prevención de enfermedades, especialmente de enfermedades y trastornos del tipo referido al inicio o en la elaboración de los medicamentos correspondientes.
20

La indicación más preferida de acuerdo con la presente invención es la enfermedad de Alzheimer.

Las siguientes definiciones de los términos generales usados en la presente descripción se aplican sin considerar si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.
25

Tal como se usa aquí, el término "alquilo inferior" indica un grupo alquilo de cadena simple o ramificada qu

contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares.

Los grupos alquilo inferior preferidos son grupos con 1-4 átomos de carbono.

El término "alcoxilo inferior" denota un grupo en donde los residuos alquilo son tal como se han definido anteriormente, y que están unidos mediante un átomo de oxígeno.

El término "halógeno" indica cloro, yodo, flúor y bromo.

El término "cicloalquilo" indica un anillo alquilo cíclico, que posee de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

El término "grupo heteroaromático de cinco miembros" denota, por ejemplo 1,2,4-oxadiazoles, furilo, pirrolilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, y similares. Los preferidos son los grupos 1,2,4-oxadiazolilo e isoxazolilo.

El término "sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables" abarca sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, como el ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

Ejemplos preferidos son los compuestos, que presentan

una actividad de unión (K_i) inferior a 15 nM y son selectivos para las subunidades $\alpha 5$ de GABA A y están relativamente libres de actividad en los sitios de unión de los receptores $\alpha 1$ y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$ de GABA A.

5 Los compuestos preferidos de fórmula I son aquellos, en que R¹ es el grupo -C(O)O-alquilo inferior. Ejemplos preferidos son los compuestos del grupo, en donde R¹ es hidrógeno y R² es tal como se ha definido anteriormente, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 10 Éster etílico del ácido 9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,
Éster etílico del ácido 6-propil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,
Éster etílico del ácido 6-(1-metiletíl)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,
15 Éster etílico del ácido 6-(1-metiletíl)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,
Éster etílico del ácido 6-ciclopropil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,
Éster etílico del ácido 6-[(4-metoxifenil)metil]-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico
20 o
Éster etílico del ácido 6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico.

Otros compuestos preferidos de fórmula I son aquellos, en que R¹ es el grupo -C(O)O-alquilo inferior, R² es tal como se ha descrito anteriormente y R³ es halógeno, por ejemplo los siguientes compuestos:

Éster etílico del ácido 3-fluoro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,

éster etílico del ácido 3-fluoro-6-propil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,

éster etílico del ácido 3-fluoro-6-(1-metiletíl)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,

5. Éster etílico del ácido 6-ciclopropil-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico o

éster etílico del ácido 3-bromo-6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico.

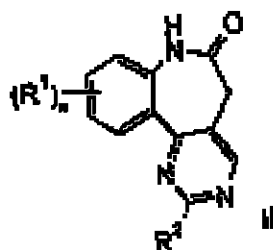
10. Otros compuestos preferidos de fórmula I son aquellos, en que R¹ es el grupo 1,2,4-oxadiazolilo o isoxazolilo, R² es alquilo inferior, n es 0 ó 1 y R³ es halógeno, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina o
 15 2-bromo-11-metil-7-(5-metil-isoxazol-3-il)-8H-4b,6,10,12-tetraaza-dibenzo[e,g]azuleno.

- Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables se prepararon mediante métodos bien conocidos en el campo, por ejemplo, mediante procesos descritos posteriormente,

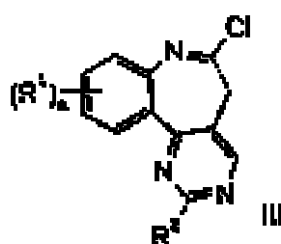
a) reacción de un compuesto de fórmula

25



con fosforoxi cloruro

para dar un compuesto de fórmula



5

en donde los sustituyentes R^1 y R^2 y n tienen los significados dados anteriormente,
y hacer reaccionar este compuesto con

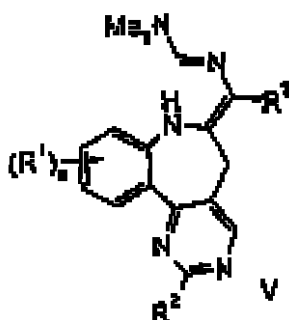
10



IV

para dar un compuesto de fórmula

15



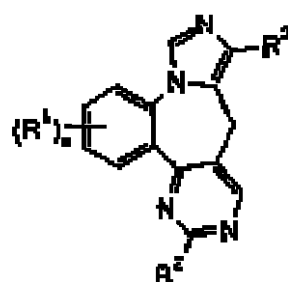
y ciclar este compuesto con

20



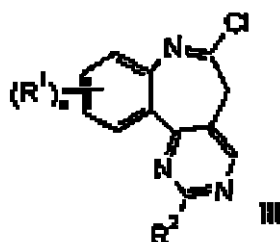
para dar un compuesto de fórmula

25



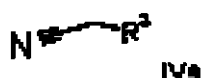
en donde R^1-R^3 y n tienen los significados dados anteriormente, o

b) reacción de un compuesto de fórmula



en donde los sustituyentes R^1 y R^2 y n tienen los significados dados en la reivindicación 1,

con



para dar un compuesto de fórmula I, o

c) modificar uno o más sustituyentes R^1 - R^2 con las definiciones dadas anteriormente, y

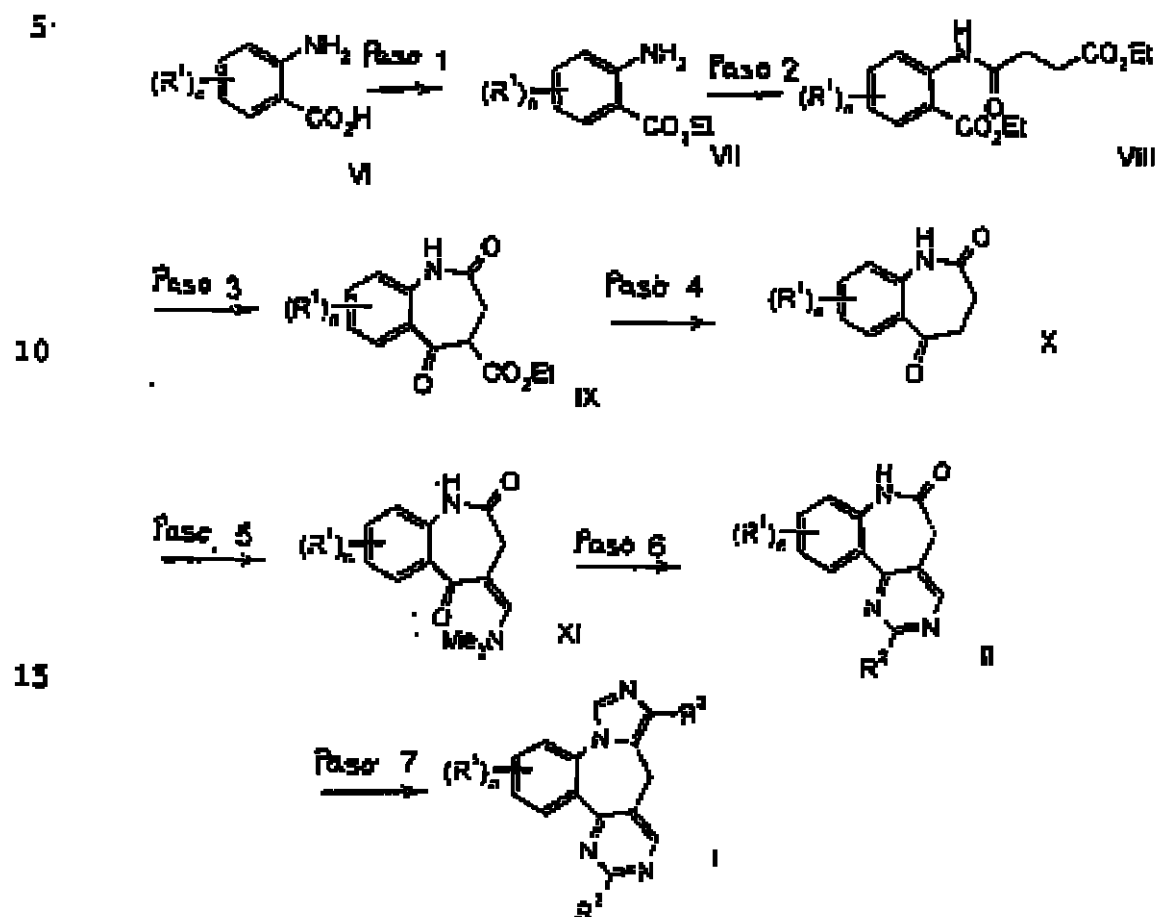
si se desea, convertir los compuestos obtenidos en la sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

La formación de sales se efectúa a temperatura ambiente de acuerdo con los métodos conocidos de por sí y que son familiares a cualquier persona entendida en el campo. No sólo sales con ácidos inorgánicos, sino también con ácidos orgánicos son posibles. Hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos, maleatos, succinatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos y similares son ejemplos de dichas sales.

Los siguientes esquemas 1, 1a, 2, 3, 4, 5 y 6 describen en más detalle los procesos para la preparación de compuestos de fórmula I y/o sus intermediarios. Los materiales de partida de fórmula IV, VI, XVI, XX y XXVII son compues-

tos conocidos o se puedan preparar de acuerdo con los métodos conocidos en el campo.

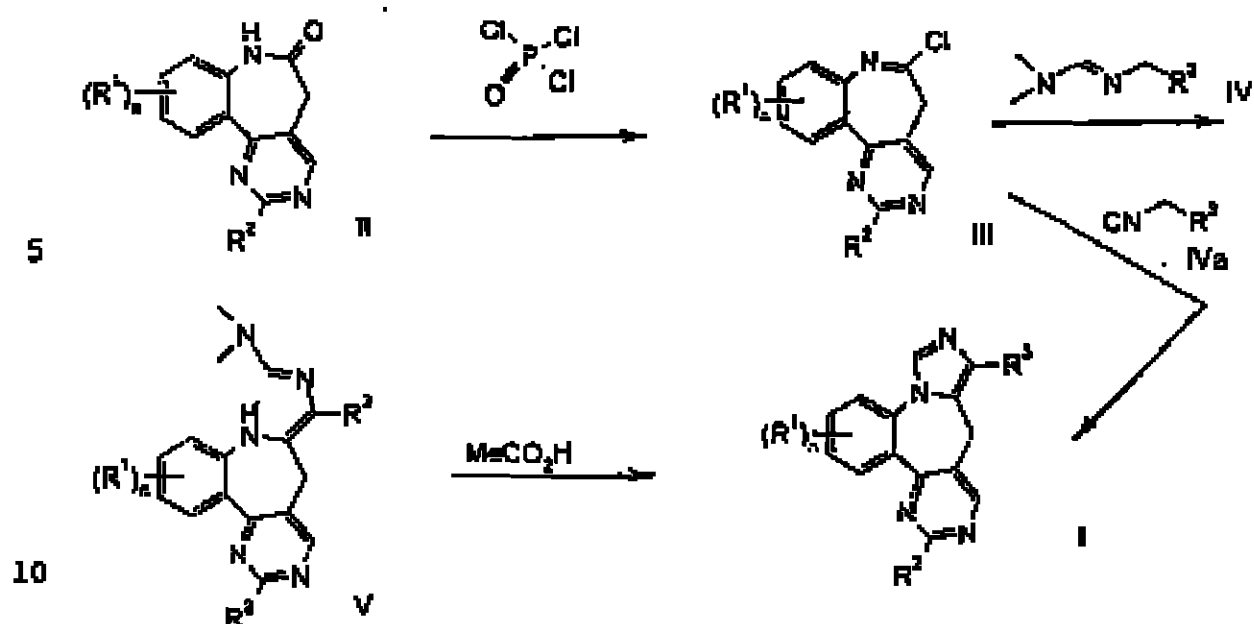
Esquema 1



Los sustituyentes dados en el esquema 1 se han descrito anteriormente.

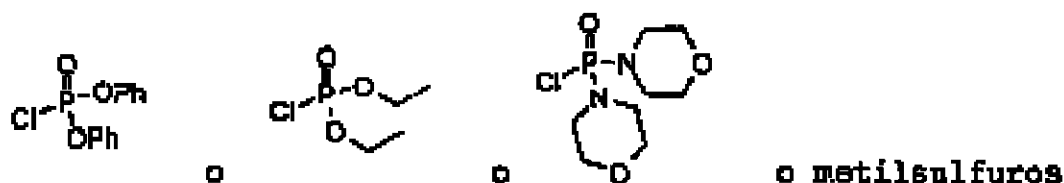
Esquema 1a

Preparación de compuestos de fórmula I de acuerdo con el paso 7 en el esquema 1.



Los sustituyentes dados en el esquema 1a se han descrito anteriormente.

15 Fosforoxicloruro se puede reemplazar por los siguientes compuestos equivalentes:



20 de acuerdo con las siguientes referencias:

J. Heterocycl. Chem., 1978, 15, 577-583

J. Org. Chem., 1976, 41, 2724-2727

J. Org. Chem., 1976, 41, 2720-2724 o

Synthesis, 1987, 162.

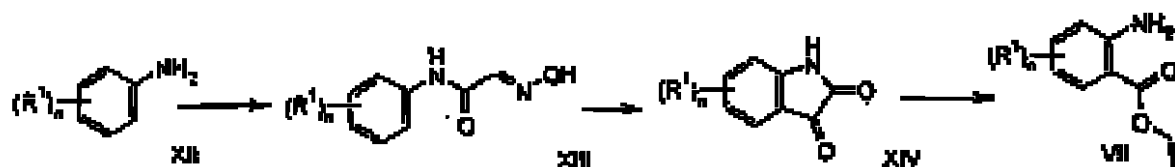
25 De acuerdo con los esquemas 1 y 1a se preparó un compuesto de fórmula I tal como sigue: Partiendo de un ácido antranílico apropiadamente sustituido (VI) se preparó el éster (VII) bajo condiciones estándar. El tratamiento de

este producto con una base apropiada y etil succinil cloruro para dar el producto (VIII) que entonces se hizo reaccionar en una ciclación intramolecular de Dieckmann para dar los productos de beta-ceto éster (IX). Estos entonces son des-etoxi carboxilados bajo condiciones ácidas o básicas para dar las benzazepinadionas(X) apropiadamente sustituidas. El tratamiento de estos productos con dimetilformamida dietoxi acetal proporciona los productos enaminona (XI) que entonces son sucesivamente transformados en 5,7-dihidro-6H-pirímido[5,4-d][1]benzazepin-6-onas (II) por tratamiento con amidinas apropiadamente sustituidas (a veces como sales) en presencia de metóxido sódico. Los compuestos obtenidos entonces se disuelven en oxidloruro de fósforo y la solución se calienta y entonces se evapora. Entonces se añade una solución de este producto a una solución en frío de además 1) isocianoacetato de etilo y terc-butóxido de potasio o 2) diisopropilamida de litio y éster del ácido (E)-(dimetilamino-metilenoamino)-acético; y en un paso adicional ciclado por adición de ácido acético seguido de calor. Los productos finales de fórmula I se purificaron de una manera convencional.

Esquema 2

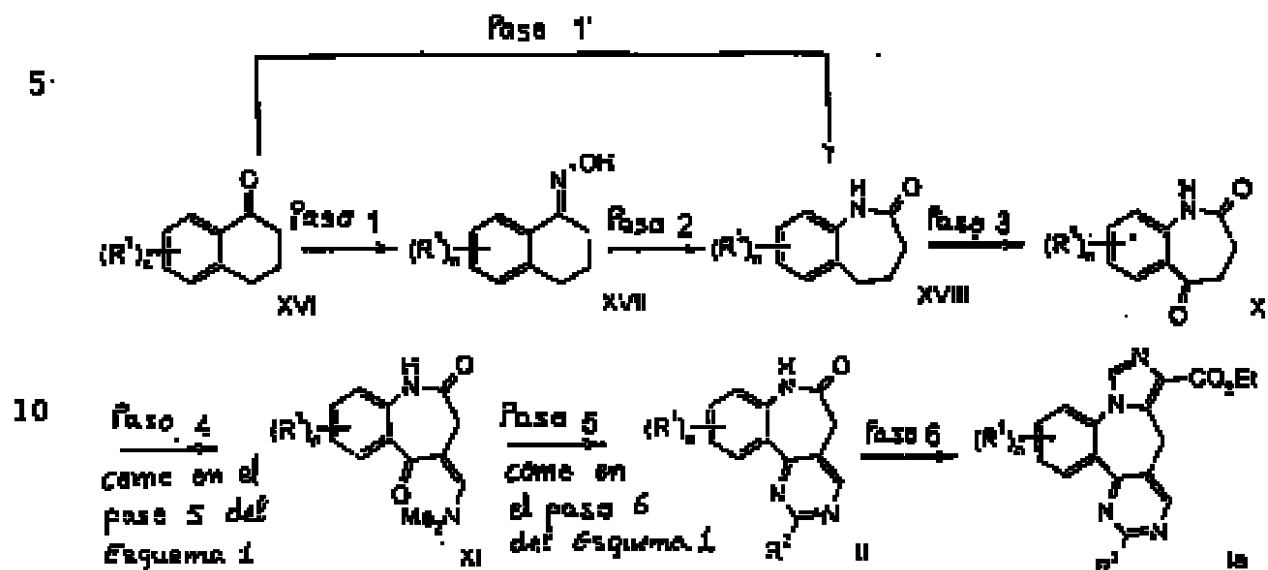
Método alternativo para la preparación de intermediarios de fórmula VII

23



Este proceso también se describe en *J. Heterocyclic Chem.*, 1965, 2, 459.

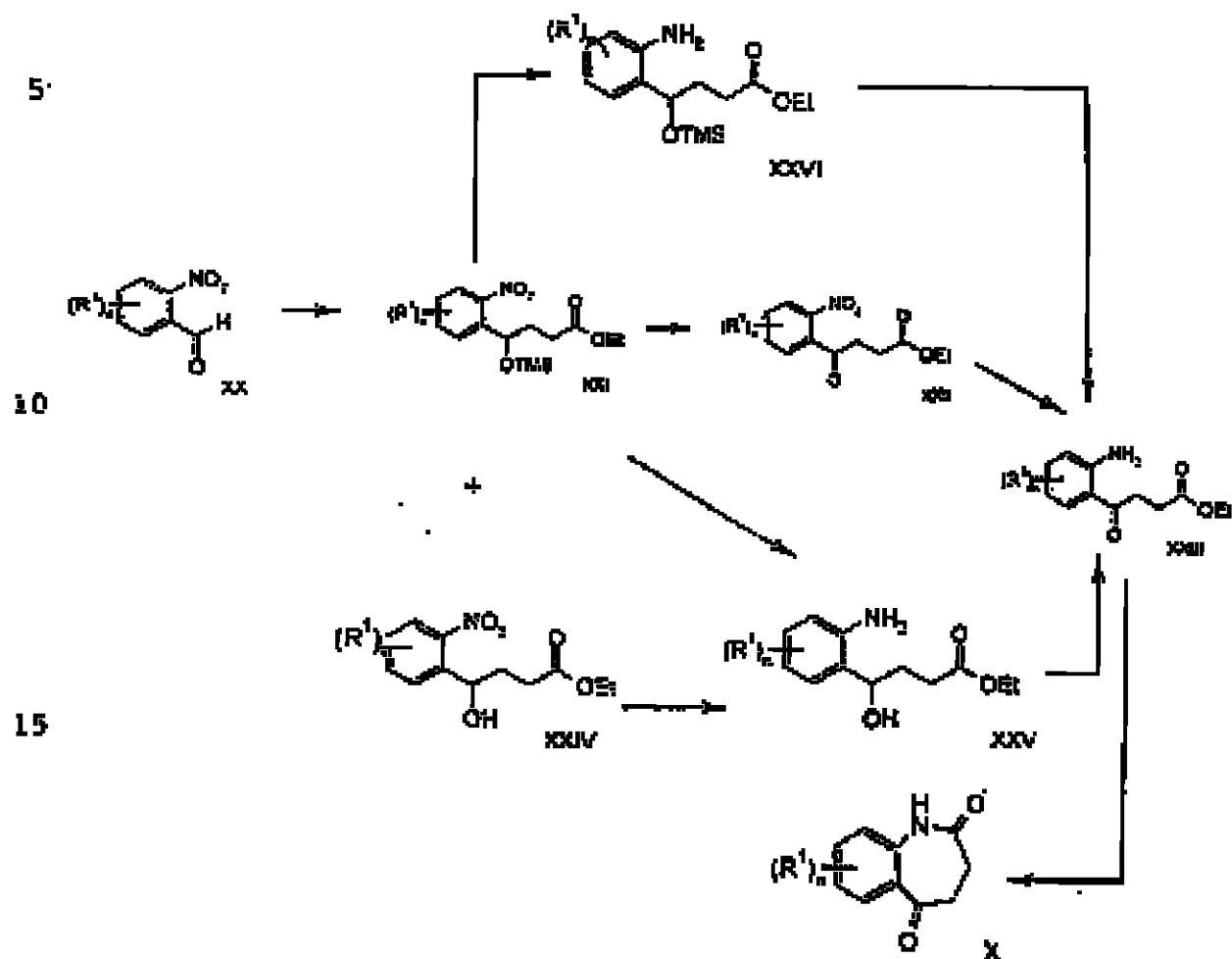
Esquema 3



Los sustituyentes dados en el esquema 3 se han descri-
to anteriormente.

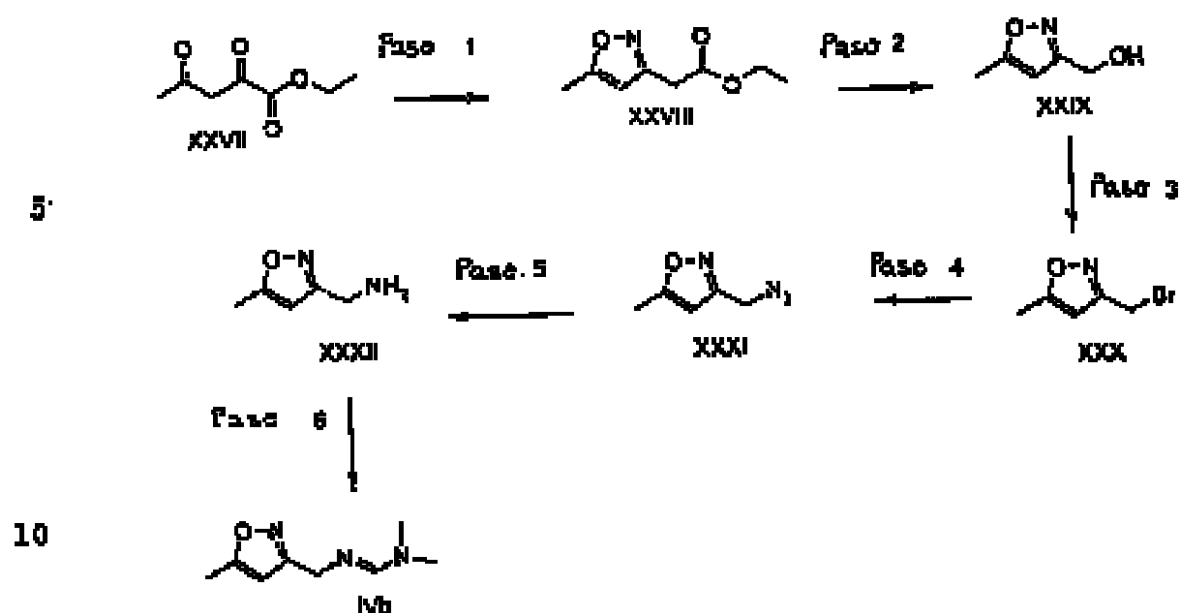
Una mezcla de α -tetralona de fórmula XVI, hidroxilami-
na, acetato de sodio y agua/etanol se trató bajo reflujo
durante alrededor de 20 min y entonces se enfrió a 0 °C. El
producto obtenido se añadió a una solución de ácido poli-
fosfórico a alrededor de 120 °C y se calentó. La lactama
entonces se disolvió en BuOH y agua, y entonces se añadió
permanganato potásico seguido de nitrato de magnesio he-
xahidrato. Esta reacción se realizó a temperatura ambiente
durante alrededor de 48 horas. Entonces se obtiene un
compuesto de fórmula Ia seguido de los pasos 5, 6 y 7 del
esquema 1.

Esquema 4



Los sustituyentes dados en el esquema 4 se han descrito anteriormente.

La preparación de estos intermediarios se describe en más detalle en los ejemplos de trabajo.

Esquema 5

De acuerdo con el esquema 5, se ha preparado un compuesto de fórmula IVb, que se usó para la preparación de compuestos de fórmula I, en donde R¹ es un grupo isoxazol.

15 Esta reacción se describe en el esquema 6.

De acuerdo con el esquema 5, los siguientes pasos de reacción se describen en más detalle:

Paso 1: éster etílico del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico

20 A una solución de etil-2,4-dioxovalerato en etanol se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina e hidrogenocarbonato sódico. La mezcla de reacción entonces se calienta bajo reflujo durante 1 hora. Tras enfriar, la mezcla se evaporó para dejar un líquido claro que se destiló para dar el com-

25 puesto del título.

Paso 2: (5-Metil-isoxazol-3-il)-metanol

A una solución de éster etílico del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico en etanol bajo argón a 0 °C se aña-

dió en porciones NaBH_4 durante 30 minutos. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Tras 3 h la mezcla de reacción se diluyó con HCl y entonces tras enfriar a temperatura ambiente la mezcla se lavó con éter, los extractos
5 combinados se secaron y se evaporaron.

Paso 3: 3-Bromometil-5-metil-isoxazol

A una solución de PBr_3 y piridina en tolueno se añadió a -10°C una solución de hidroximetil-3-metil-5-isoxazol en piridina. La mezcla de reacción entonces se agitó a -10°C
10 durante 1 h y se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter. Los extractos combinados se secaron y evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía.

Paso 4: 3-Azidometil-5-metil-isoxazol

15 A una solución de 3-bromometil-5-metil-isoxazol en acetona se añadió NaN_3 a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se agitó durante alrededor de 48 h. Entonces, la mezcla de reacción se puso en agua y se extrajo con EtOAc , se secó y se evaporó.

20 Paso 5: (5-Metil-isoxazol-3-il)-metilamina

A una solución de 3-azidometil-5-metil-isoxazol en isopropanol a temperatura ambiente con agitación enérgica se añadió trietilamina, 1,3-propanoditíol y borhidruro sódico. La mezcla entonces se agitó a temperatura ambiente.
25 Tras alrededor de 19 horas se añadieron 0,5 eq más de NaBH_4 y se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas más. Entonces el solvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en ácido cítrico 10% acuoso y se lavó. La fase acuo-

se se basificó con NaOH acuosa hasta un pH 12, se saturó con NaCl, y se extrajo con DCM. Los extractos de DCM combinados se secaron y concentraron.

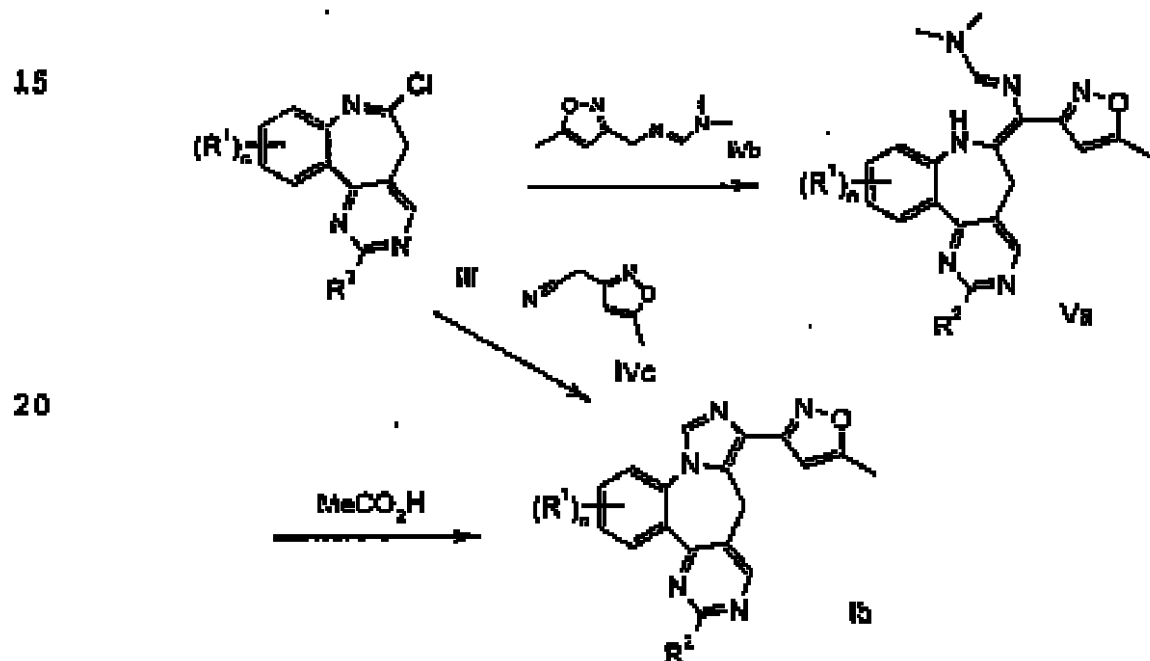
Paso 6: N,N-Dimetil-N'-(5-metil-isoxazol-3-il-metil)-

5. formamida

Una solución de (5-metil-isoxazol-3-il)-metilamina en N,N-dimetilformamida dimetilacetel se calentó bajo reflujo durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, el solvente se evaporó para dar el compuesto de fórmula IVa.

10 El compuesto de fórmula IVa se puede entonces añadir a un compuesto de fórmula III de acuerdo con los esquemas la y 6.

Esquema 6



25 R^1 , R^2 y n son tal como se han descrito anteriormente.

Tal como se menciona anteriormente, los compuestos de fórmula I y sus sales útiles farmacéuticamente tienen propiedades farmacológicas apreciadas. Se ha encontrado que

los compuestos de la presente invención son ligandos para los receptores GABA A que contienen la subunidad $\alpha 5$ y son así útiles en la terapia donde una mejora de la cognición es requerida.

- 5 Los compuestos se investigaron de acuerdo con el ensayo mostrado aquí posteriormente.

Preparación de la membrana y ensayo de unión

La afinidad de los compuestos por los subtipos de receptor GABA A se midió mediante competición por
10 [^3H]flumazenil ([^3H]Ro 15-1788) (85 Ci/mmol; Amersham) unidos a células SF9 que expresan los receptores de ratas de composición $\alpha 1\beta 3\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 3\gamma 2$.

Los pellets de células se suspendieron en tampón Krebs-tris (4,8 mM KCl, 1,2 mM CaCl_2 , 1,2 mM MgCl_2 , 120 mM
15 NaCl, 15 mM Tris; pH 7,5; tampón de ensayo de unión), se homogeneizó con polítron para ca. 15 segundos en hielo y se centrifugó en US durante 30 min a 4 °C (100000 g; rotor: TFT 4594 = 300000 rpm). Los sedimentos de células se resuspendieron en tampón Krebs-tris y se homogeneizaron con po-
20 litron para ca. 15 segundos en hielo. Se prepararon alícuotas de 1 ml, se midió la proteína (método de Bradford) y las alícuotas resultantes de membrana se conservaron a -70 °C.

Los ensayos de unión a radioligando se llevaron a cabo
25 en un volumen de 200 μL (placas de 96 pocillos) que contienen 100 μl de células, [^3H]Ro 15-1788 a una concentración de 1 nM para las subunidades $\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3$ y 0,5 nM para la subunidad $\alpha 5$ y el compuesto del ensayo en un rango de 10^{-10} - 3×10^{-7}

M. La unión no específica se definió mediante 10^{-5} M diazepam y representa normalmente menos de un 5 % de la unión total. Los ensayos se incubaron hasta el equilibrio durante 1 hora a 4 °C y se cultivaron en unifiltros GF/C (Packard) mediante filtración usando una incubadora Packard y lavando con tampón de lavado frío en hielo (50 mM Tris; pH 7,5). Tras el secado, la radioactividad retenida en el filtro se detectó mediante un contador de centelleo líquido. Los valores de K_i se calcularon usando un ajuste en Excel (Microsoft) y eran los significados de dos determinaciones.

Los compuestos de los ejemplos que acompañan se ensayaron en el ensayo descrito anteriormente, y se encontró que todos poseían unos valores de K_i para el desplazamiento de [^3H]Ro 15-1708 para la subunidad $\alpha 5$ del receptor de rata GABA A de 100 nM o menos. En una realización preferida los compuestos de la invención se unían selectivamente a la subunidad $\alpha 5$ en comparación con las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$ y la subunidad $\alpha 1$ con una afinidad de menos de 15 nM.

Se han obtenido los datos específicos siguientes para los compuestos especialmente preferidos;

No Ejemplo	K_i (nM)
1	3,7
2	5,5
3	8,9
4	7,6
6	13,8
8	4,6
9	8,0

10	11,2
11	7,8
22	12,5
29	3,8

Los compuestos de fórmula I así como sus sales de adición ácida útiles farmacéuticamente se pueden usar como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, no obstante, efectuarse también rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición ácida útiles farmacéuticamente se pueden procesar con excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Se pueden usar excipientes como lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales etc para por ejemplo comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Los excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blandas son por ejemplo aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos etc.

Los excipientes adecuados para la elaboración de soluciones y jarabes son por ejemplo agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa etc.

Los excipientes adecuados para soluciones inyectables son por ejemplo agua, alcoholes, políoles, glicerol, aceites vegetales etc.

Los excipientes adecuados para supositorios son por ejemplo aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, políoles líquidos o semi-líquidos etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. Estos también pueden contener otras sustancias apreciadas terapéuticamente.

Las dosis pueden variar dentro de amplios límites y deberá, por supuesto, ajustarse a los requerimientos individuales en cada caso en particular. En general, en el caso de administración oral una dosis diaria apropiada sería de alrededor de 10 a 1000 mg por persona de un compuesto de fórmula general I, aunque el límite superior podrá ser excedido siempre que sea necesario.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius.

Ejemplo 1

25 Éster etílico del ácido 9H-Imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico
a) éster etílico del ácido 2-aminobenzoico (etil antranilato), compuesto de fórmula VII

Preparado de acuerdo con el esquema 1, paso 1, de acuerdo con la literatura (Bamberger, Goldberger, J. Liebigs Ann. Chem., 1999, 362, 305).

Etanol (500 mL) se enfrió en hielo y se saturó con HCl gas.

5 Entonces se añadió ácido 2-amino-benzoico (50 g) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 13 h. La solución caliente se puso en agua helada 1,5 L y entonces la solución filtrada se neutralizó con hidrogenocarbonato sódico. La solución se evaporó y entonces se extrajo con
10 éter (3 x 200 mL) y los extractos combinados se secaron y se evaporaron para dar un líquido que se destiló para dar el producto (49 g, 82 %) en forma de líquido claro; m/z 165 (M).

b) éster etílico del ácido 2-[(4-Etoxí-1,4-dioxobutil)amino)]-benzoico (compuesto de fórmula VIII)
15

Preparado de acuerdo con el esquema 1, paso 2

A una solución en agitación de etil antranilato (50,0 g) en tolueno seco (250 mL) a 0 °C se añadió carbonato cálcico (60,6 g) seguido de una solución de etil succinil cloruro
20 (59,8 g) en tolueno seco (400 mL) y la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente durante más de 30 mins. La mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 1 h y entonces la suspensión caliente se filtró. La solución entonces se evaporó para dar un sólido de color blanco
25 que cristalizó a partir de EtOH para dar el producto (82,1 g, 93 %) en forma de cristales blancos, m/z 293 (M).

c) éster etílico del ácido 2,3-Dihidro-5-hidroxí-2-oxo-1H-benzazepina-4-carboxílico (compuesto de fórmula IX)

Preparado de acuerdo con el esquema 1, paso 3

A una suspensión de KH en aceite (20 %, 39,6 g) se añadió tolueno (60 mL) bajo argón. A esta suspensión enfriada a 10°C se añadió el producto del paso 2 como una solución en tolueno (90 mL), durante 30 min (10-20 °C) seguido de la adición de DMF seco (12 mL). Tras que la evolución de hidrógeno parara, la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 2 h. Tras enfriar, se añadió ácido acético (15 mL) con agitación seguido de la adición de agua (120 mL). La mezcla entonces se filtró y el sólido obtenido se secó al vacío a 60 °C a 10 mbar, durante 30 min. El sólido (7,98 g) entonces cristalizó a partir de etanol para dar agujas de color blanco (6,7 g, 84 %), m/z 247(M).

d) 3,4-Dihidro-1H-1-benzazepina-2,5-diona (compuesto de fórmula X)

Preparado de acuerdo con el esquema 1, paso 4

El producto del paso 3 (17,0 g) se disolvió en DMSO (610 mL) y entonces se añadió agua (30 mL) y la mezcla resultante se calentó a 150 °C durante 1 h. Entonces se añadió agua (30 mL) y se continuó calentando a 150 °C durante 2 h. Entonces se añadió otra alícuota de agua (30 mL) y la mezcla se calentó durante otras 2 h 20 min a 150 °C. Tras enfriar, la mezcla se puso en agua (600 mL) y y la mezcla entonces se extrajo con DCM (3 x 250 mL), los extractos combinados se lavaron con agua (250 mL), se secó y se evaporó para dar un sólido naranja blanco apagado. La cristalización a partir de EtOH proporcionó un sólido blanco apagado (6,0 g, 50 %), m/z 175 (M).

e) 4-[(Dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona (compuesto de fórmula XI)

Preparado de acuerdo con el esquema 1, paso 5

Una mezcla del producto del paso 4 (3,1 g) y N,N-dimetilformamida dimetilacetal (21,1 mL) se calentó a 115-120 °C durante 1 h. Tras enfriar, el sólido se filtró y se lavó con éter, se secó al vacío durante 3 h a 50 °C a 1 mm Hg para dar un sólido de color naranja claro (2,0 g, 58 %), m/z (ISP) 231 (MH).

10 f) 5,7-Dihidro-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona (compuesto de fórmula II)

Preparado de acuerdo con el esquema 1, paso 6

A una mezcla del producto del paso 5 (4,6 g) en MeOH (160 mL) conteniendo metóxido sódico (2,34 g) se añadió formamida HCl (2,4 g) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Entonces se añadió agua (80 mL) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (5 x 50 mL), y los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄.

Tras la evaporación, el residuo se cristalizó a partir de DCM:MeOH para dar cristales de color blanco apagado (2,2 g, 52 %), m/z 211 (M).

g) éster etílico del ácido 9H-Imidazol[1,5-a]pirimido(5,4-d)[1]benzazepina-10-carboxílico (compuesto de fórmula I)

Preparado de acuerdo con el esquema 1, paso 7

25 A una solución del producto del paso 6 (2,2 g) en CHCl₃ (15 mL) se añadió N,N-dimetil-p-toluidina (10,3 mL) y oxicloruro de fósforo (1,59 mL) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 1 h. Tras enfriar, la mezcla se puso

en una solución de NaHCO_3 (8,2 g) en agua (40 mL), y la mezcla resultante se extrajo con DCM (4 x 20 mL) y los extractos combinados entonces se lavaron con agua (40 mL), se secaron y se evaporó para dar el imino cloruro. A una solución de etil isocianoacetato (1,19 g) en DMF seco (20 mL) se añadió terc-butoxido potásico (1,26 g) y la solución resultante se añadió a una solución del imino cloruro (preparado como anteriormente) en DMF seco (5 mL) a -50°C . Tras 10 mins la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente (40 mins) y entonces se añadió ácido acético (0,5 mL) seguido de agua-hielo (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (4 x 40 mL) y los extractos combinados se lavaron con agua (50 mL) y se secaron con Na_2SO_4 y se evaporó. La cromatografía del residuo en gel de sílice eluyendo con EtOAc:Hexano proporcionó el producto (770 mg, 24 %) en forma de cristales blancos, punto de fusión $285-287^\circ\text{C}$, m/z 306 (M).

Reacción alternativa de acuerdo con el esquema 1

Una mezcla del producto del paso 6 (1 mmol) y N,N-dimetil-p-toluidina (2 mmol) se mezclaron en tolueno (5 mL) y se calentó a 100°C . Entonces se añadió gota a gota oxidloruro de fósforo (1,1 mmol) y se continuó calentando a 100°C durante 1 h. La mezcla resultante se destiló bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en THF (2 mL). A una solución de hexametildisilazano (3,3 mmol) en THF (2 mL) bajo argón, a -75°C , se añadió lentamente BuLi (1,6 M en hexanos, 3,3 mmol). Tras agitación durante 1 h a -75°C , se añadió una solución de éster etílico del ácido (E)-

(dimetilaminometilenoamino)-acético (2;0 mmol) en THF (1,0 mL) y se continuó agitando a -75 °C durante 1 h. Entonces se añadió una solución del imino cloruro apropiado (preparado anteriormente) se añadió a -75 °C, y entonces se agitó durante 1 h a -75 °C y se añadió ácido acético (20 mmol) y la mezcla se dejó atemperar a 0 °C, y entonces se añadió agua (0,5 mL) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 h. Tras enfriar, la mezcla se extrajo con DCM (2 x 10 mL), y los extractos combinados se lavaron con agua (10 mL), y entonces se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice o mediante HPLC preparativa. Los Ejemplos 2-7 se prepararon siguiendo el Esquema 1 y el Ejemplo 1.

Ejemplo 2

15 Éster etílico del ácido 6-Propil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

a) 5,7-Dihidro-2-Propil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepina-6-ona

20 Análogo al Esquema 1, a partir de 4-[(dimetilamino)-metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y butiramida hidrocloreto. Rendimiento: 84 %.

Sólido blanco, m/z 253 (M).

b) éster etílico del ácido 6-propil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

25 A partir de 5,7-dihidro-2-Propil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepina-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 180 °C, m/z (ISP) 349 (MH).

Ejemplo 3

Éster etílico del ácido 6-(1-metiletíl)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

5 a) 5,7-Dihidro-2-(1-metiletíl)-6H-pirimido[5,4-d][1]-benzazepina-6-ona

De forma análoga al esquema 1, a partir de 4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona e isobutiramidina hidrocioruro. Rendimiento: 87 %. Sólido blanco, m/z 253 (M).

10 b) éster etílico del ácido 6-(1-Metiletíl)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 5,7-dihidro-2-(1-metiletíl)-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepina-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7. Sólido blanco, punto de fusión 190 °C, m/z (ISF) 349 (MH).

15 Ejemplo 4

Éster etílico del ácido 6-ciclopropil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

a) 2-ciclopropil-5,7-dihidro-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepina-6-ona

20 De forma análoga al esquema 1, a partir de 4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y ciclopropanocarboxamidina hidrocioruro. Rendimiento: 62 %.

Sólido blanco, m/z (ISF) 252 (MH).

25 b) éster etílico del ácido 6-ciclopropil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 2-ciclopropil-5,7-dihidro-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepina-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 110 °C, m/z (ISP) 347 (MH).

Ejemplo 5

Éster etílico del ácido 6-(1,1-Dimetiletíl)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

5 a) 2-(1,1-Dimetiletíl)-5,7-dihidro-6H-pirimido[5,4-d][1]-benzazepina-6-ona

De forma análoga al esquema 1, a partir de 4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y 2,2-dimetilpropionamidina hidrocioruro. Rendimien-
10 to: 90 %.

Sólido blanco, m/z 267(M).

b) Éster etílico del ácido 6-(1,1-Dimetiletíl)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 2-(1,1-dimetiletíl)-5,7-dihidro-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepina-6-ona de acuerdo con el es-
15 quema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 250 °C, m/z (ISP) 363 (MH).

Ejemplo 6

Éster etílico del ácido 6-[(4-metoxifenil)metil]-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico
20

a) 5,7-Dihidro-2-[(4-metoxifenil)metil]-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepina-6-ona

De forma análogo al esquema 1, a partir de 4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y 2-(4-metoxifenil)-acetamidina hidrocioruro. Rendimiento: 31 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 332 (MH).

b) éster etílico del ácido 6-[(4-metoxifenil)metil]-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 5,7-dihidro-2-[(4-metoxifenil)metil]-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepina-6-ona de acuerdo con el es-
5 quema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 200 °C, m/z (ISP) 427 (M).

Ejemplo 7

Éster etílico del ácido 6-(1H-Indol-3-ilmetil)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

10 a) 5,7-Dihidro-2-(1H-indol-3-ilmetil)-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepina-6-ona

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y 2-(1H-indol-3-il)-acetamida. Rendimiento: 80 %.

15 Sólido blanco, m/z 340 (M).

b) éster etílico del ácido 6-(1H-Indol-3-il-metil)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 5,7-dihidro-2-(1H-indol-3-ilmetil)-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepina-6-ona de acuerdo con el es-
20 quema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 120 °C, m/z (ISP) 436 (M).

Ejemplo 8

Éster etílico del ácido 3-fluoro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

25 a) éster etílico del ácido 2-amino-5-fluoro-benzoico (compuesto de fórmula VII)

Preparado de acuerdo con los esquemas 1 ó 2.

Líquido amarillo claro, 68-70 °C a 0,4 mbar.

b) éster etílico del ácido 2-[(4-Etoxi-1,4-dioxobutil)amino]-5-fluoro-benzoico (compuesto de fórmula VII)

Preparado a partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-fluoro-benzoico de acuerdo con el esquema 1 paso 2. Rendimiento: 100 %.

Sólido blanco, m/z 311 (M).

c) éster etílico del ácido 7-fluoro-2,3-dihidro-5-hidroxi-2-oxo-1H-benzazepina-4-carboxílico (compuesto de fórmula IX)

Preparado a partir de éster etílico del ácido 2-[(4-etoxi-1,4-dioxobutil)amino]-5-fluoro-benzoico de acuerdo con el esquema 1 paso 3. Rendimiento: 69 %.

Sólido blanco, m/z 265 (M).

d) 7-Fluoro-3,4-dihidro-1H-1-benzazepina-2,5-diona (compuesto de fórmula X)

Preparado a partir de éster etílico del ácido 7-fluoro-2,3-dihidro-5-hidroxi-2-oxo-1H-benzazepina-4-carboxílico de acuerdo con el esquema 1 paso 4. Rendimiento: 67 %.

Sólido blanco, m/z 193 (M).

e) 4-[(Dimetilamino)metileno]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona (compuesto de fórmula XI)

Preparado a partir de 7-fluoro-3,4-dihidro-1H-1-benzazepina-2,5-diona de acuerdo con el esquema 1 paso 5.

Rendimiento: 75 %.

Sólido naranja claro, m/z 248 (M).

f) 10-Fluoro-5,7-dihidro-2-metil-6H-pirimido[5,4-d][1]-benzazepin-6-ona (compuesto de fórmula II)

De forma análoga al esquema 1, a partir de 4-[(dimetilamino)metileno]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y acetamidina hidrocloreuro. Rendimiento: 50 %.

5 Sólido blanco, m/z (ISP) 244 (MH).

g) éster etílico del ácido 3-fluoro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico (compuesto de fórmula 1)

Preparado a partir de 10-fluoro-5,7-dihidro-2-metil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 230 °C, m/z 339 (M).

Ejemplo 9

15 Éster etílico del ácido 3-fluoro-6-propil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

a) 10-Fluoro-5,7-dihidro-2-propil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona

De forma análoga al esquema 1, a partir de 4-[(dimetilamino)metileno]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y butiramidina hidrocloreuro. Rendimiento: 50 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 272 (MH).

b) éster etílico del ácido 3-fluoro-6-propil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

25 A partir de 10-fluoro-5,7-dihidro-2-propil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 200°C, m/z (ISP) 367 (MH).

Ejemplo 10

Éster etílico del ácido 3-fluoro-6-(1-metiletil)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

a) 10-Fluoro-5,7-dihidro-2-(1-metiletil)-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 4-[(dimetilamino)metileno]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona e isobutiramidina hidrocloreto. Rendimiento: 60 %.

10 Sólido blanco, m/z (ISP) 272 (MH).

b) éster etílico del ácido 3-Fluoro-6-(1-metiletil)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 10-fluoro-5,7-dihidro-2-(1-metiletil)-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1, paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 195 °C, m/z (ISP) 367 (MH).

Ejemplo 11

Éster etílico del ácido 6-Ciclopropil-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

20 a) 2-Ciclopropil-10-fluoro-5,7-dihidro-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 4-[(dimetilamino)metileno]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y ciclopropanocarboxamidina hidrocloreto. Rendimiento: 88 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 270 (MH).

b) éster etílico del ácido 6-ciclopropil-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 2-ciclopropil-10-fluoro-5,7-dihidro-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepina-6-ona de acuerdo con el esquema 1, paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 220 °C, m/z (ISP) 365 (MH).

3

Ejemplo 12

Éster etílico del ácido 3-fluoro-6-(1,1-dimetiletil)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico
a) 2-(1,1-Dimetiletil)-10-fluoro-5,7-dihidro-6H-pirimido-[5,4-d][1]benzazepina-6-ona

10 De forma análoga al Esquema 1, a partir de 4-[(dimetilamino)metileno]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y 2,2-dimetilpropionamidina hidrocloreuro. Rendimiento: 54 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 286 (MH).

15 b) éster etílico del ácido 3-fluoro-6-(1,1-dimetiletil)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 2-(1,1-dimetiletil)-10-fluoro-5,7-dihidro-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepina-6-ona de acuerdo con el esquema 1, paso 7.

20 Sólido blanco, punto de fusión 233 °C, m/z (ISP) 381 (MH).

Ejemplo 13

Éster etílico del ácido 3-fluoro-6-[(4-metoxifenil)metil]-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

25 a) 10-Fluoro-5,7-dihidro-2-[(4-metoxifenil)metil]-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepina-6-ona

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 4-[(dimetilamino)metileno]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-

benzazepina-2,5-diona y 2-(4-metoxifenil)-acetanidina hidrocioruro. Rendimiento: 89 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 350 (MH).

b) éster etílico del ácido 3-fluoro-6-[(4-metilfenil)metil]-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 10-fluoro-5,7-dihidro-2-[(4-metoxifenil)metil]-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1, paso 7.

10 Sólido blanco, punto de fusión 185 °C, m/z (ISP) 445 (MH).

Ejemplo 14

Éster etílico del ácido 3-Fluoro-6-(1H-indol-3-ilmetil)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

a) 10-Fluoro-5,7-dihidro-2-(1H-indol-3-ilmetil)-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 4-[(dimetilamino)metileno]-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y 2-(1H-indol-3-il)-acetanidina. Rendimiento: 87.6.

20 Sólido blanco, m/z (ISP) 359 (MH).

b) éster etílico del ácido 3-fluoro-6-(1H-indol-3-ilmetil)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 10-fluoro-5,7-dihidro-2-(1H-indol-3-ilmetil)-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1, paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 230 °C, m/z (ISP) 454 (MH).

Ejemplo 15

Éster etílico del ácido 3-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

- 5 a) éster etílico del ácido 2-amino-5-cloro-benzoico (compuesto de fórmula VII)

Preparado a partir de etil antranílate y hipoclorito sódico (de acuerdo con M. Okabe y R-C Sun, Tetrahedron, 1995, 51, 1861) para dar un sólido blanco apagado, punto de fusión 80 °C, m/z 199.

- 10 b) éster etílico del ácido 5-Cloro-2-[(4-etoxi-1,4-dioxobutil)amino)]-benzoico (compuesto de fórmula VIII)

A partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-cloro-benzoico de acuerdo con el esquema 1 paso 2, Rendimiento: 100 %.

- 15 Sólido blanco, m/z 327 (M).

c) éster etílico del ácido 7-cloro-2,3-dihidro-5-hidroxi-2-oxo-1H-benzazepina-4-carboxílico (compuesto de fórmula IX)

A partir de éster etílico del ácido 5-cloro-2-[(4-etoxi-1,4-dioxobutil)amino)]-benzoico de acuerdo con el esquema 1

- 20 paso 3, Rendimiento: 81 %.

Sólido blanco, m/z 281 (M).

d) 7-cloro-3,4-dihidro-1H-1-benzazepina-2,5-diona (compuesto de fórmula X)

A partir de éster etílico del ácido 7-cloro-2,3-dihidro-5-

- 25 hidroxil-2-oxo-1H-benzazepina-4-carboxílico de acuerdo con el esquema 1, paso 4, Rendimiento: 48 %.

Sólido blanco, m/z 269 (M).

73

e) 7-Cloro-4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona (compuesto de fórmula XI)

A partir de 7-cloro-3,4-dihidro-1H-1-benzazepina-2,5-diona de acuerdo con el esquema 1, paso 5, Rendimiento: 79 %.

5 Sólido naranja claro, m/z 264 (M).

f) 10-Cloro-5,7-dihidro-2-metil-6H-pirimido[5,4-d][1]-benzazepin-6-ona (compuesto de fórmula II)

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 7-cloro-4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y acetanidina hidrocioruro. Rendimiento: 38 %.

Sólido blanco, m/z 259 (M).

g) éster etílico del ácido 3-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico (compuesto de fórmula I)

15 A partir de 10-cloro-5,7-dihidro-2-metil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7, Sólido blanco, punto de fusión 202-204 °C, m/z (ISF) 355 (MH).

Ejemplo 16

20 Éster etílico del ácido 3-cloro-6-(1-metiletíl)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

a) 10-Cloro-5,7-dihidro-2-(1-metiletíl)-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 7-cloro-4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona e isobutiramidina hidrocioruro. Rendimiento: 87 %.

Sólido blanco, m/z (ISF) 288 (MH).

b) ácido 3-cloro-6-(1-metiletil)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 10-cloro-5,7-dihidro-2-(1-metiletil)-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 192 °C, m/z (ISP) 383 (MH).

Ejemplo 17

Éster etílico del ácido 3-cloro-6-ciclopropil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

10 a) 10-cloro-2-ciclopropil-5,7-dihidro-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 7-cloro-4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y ciclopropanocarboxamidina hidrócloruro. Rendimiento: 83 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 286 (MH).

b) éster etílico del ácido 3-cloro-6-ciclopropil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 10-cloro-2-ciclopropil-5,7-dihidro-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 230 °C, m/z (ISP) 381 (MH).

Ejemplo 18

25 Éster etílico del ácido 3-cloro-6-(1,1-dimetiletil)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

a) 10-cloro-2-(1,1-dimetiletil)-5,7-dihidro-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona

De forma análoga al esquema 1, a partir de 7-cloro-4-

75
[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y 2,2-dimetilpropionemidina hidrocloreto. Rendimiento: 86 %.

Sólido blanco apagado, m/z (ISP) 302 (MH)

- 5 b) éster etílico del ácido 3-cloro-6-(1,1-dimetiletíl)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 10-cloro-2-(1,1-dimetiletíl)-5,7-dihidro-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

- 10 Sólido blanco, punto de fusión 180 °C, m/z (ISP) 397 (MH).

Ejemplo 19

Éster etílico del ácido 3-cloro-6-[(4-metoxifenil)metil]-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

- 15 a) 10-cloro-5,7-dihidro-2-[(4-metoxifenil)metil]-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 7-cloro-4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y 2-(4-metoxifenil)-acetamídina hidrocloreto. Rendimiento: 87 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 366 (MH).

b) éster etílico del ácido 3-cloro-6-[(4-metoxifenil)metil]-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

- 25 A partir de 10-cloro-5,7-dihidro-2-[(4-metoxifenil)metil]-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 192 °C, m/z (ISP) 461 (MH).

Ejemplo 20

Éster etílico del ácido 3-cloro-6-(1H-indol-3-ilmetil)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

5 a) 10-cloro-5,7-dihidro-2-(1H-indol-3-ilmetil)-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 7-cloro-4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y 2-(1H-indol-3-il)-acetamida. Rendimiento: 46 %. Sólido blanco, m/z 374 (M).

10 b) éster etílico del ácido 3-cloro-6-(1H-indol-3-il-metil)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 10-cloro-5,7-dihidro-2-(1H-indol-3-ilmetil)-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 120 °C, m/z (ISP) 470 (MH).

Ejemplo 21

Éster etílico del ácido 3-Bromo-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

20 a) éster etílico del ácido 2-amino-5-bromo-benzoico (compuesto de fórmula VII)

Tal como en el esquema 1 paso 1, a partir de ácido 2-amino-5-bromobenzoico, etanol y HCl gas y calentando bajo reflujo durante 16 h para obtener un sólido blanco apagado, punto de fusión 83 °C.

b) éster etílico del ácido 5-bromo-2-[(4-etoxi-1,4-dioxobutil)amino)]-benzoico (compuesto de fórmula VIII)

A partir de éster etílico del ácido 2-amino-5-bromo-

benzoico de acuerdo con el esquema 1 paso 2, Rendimiento: 79 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 371/373 (MH).

- 5 c) Éster etílico del ácido 7-bromo-2,3-dihidro-5-hidroxi-2-oxo-1H-benzazepina-4-carboxílico (compuesto de fórmula IX)

A partir de éster etílico del ácido 5-bromo-2-[(4-etoxi-1,4-dioxobutil)amino)]-benzoico de acuerdo con el esquema 1 paso 3, Rendimiento: 71 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 325/327 (MH).

- 10 d) 7-Bromo-3,4-dihidro-1H-1-benzazepina-2,5-diona (compuesto de fórmula X)

A partir de éster etílico del ácido 7-bromo-2,3-dihidro-5-hidroxi-2-oxo-1H-benzazepina-4-carboxílico de acuerdo con el esquema 1 paso 4, Rendimiento: 65 %.

- 15 Sólido blanco, m/z (ISP) 253/255 (MH)

- e) 7-Bromo-4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona (compuesto de fórmula XI)

A partir de 7-bromo-3,4-dihidro-1H-1-benzazepina-2,5-diona de acuerdo con el esquema 1 paso 5, Rendimiento: 90 %.

- 20 Sólido naranja claro, m/z (ISP) 309/311 (MH).

- f) 10-Bromo-5,7-dihidro-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepina-6-ona (compuesto de fórmula II)

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 7-bromo-4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-

- 25 diona y formamidina acetato. Rendimiento: 83 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 289/291 (MH).

- g) Éster etílico del ácido 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 10-bromo-5,7-dihidro-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7. Sólido blanco, punto de fusión 210 °C, m/z (ISP) 385/387 (MH).

5 Ejemplo 22

Éster etílico del ácido 3-bromo-6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

a) 10-Bromo-5,7-dihidro-2-metil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona

10 De forma análoga al Esquema 1, a partir de 7-bromo-4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y acetamidina hidrocloreuro. Rendimiento: 87 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 303/305 (MH)

b) éster etílico del ácido 3-bromo-6-metil-9H-imidazo[1,5-

15 a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 10-bromo-5,7-dihidro-2-metil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 130 °C, m/z (ISP) 399/401 (MH).

20 Ejemplo 23

Éster etílico del ácido 3-bromo-6-ciclopropil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

a) 10-Bromo-5,7-dihidro-2-ciclopropil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona

25 De forma análoga al Esquema 1, a partir de 7-bromo-4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y ciclopropanocarboxamidina hidrocloreuro. Rendimiento: 99 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 330/332 (MH).

b) éster etílico del ácido 3-bromo-6-ciclopropil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 10-bromo-5,7-dihidro-2-ciclopropil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 230 °C, m/z (ISP) 425/427 (MH).

Ejemplo 24

10 Éster etílico del ácido 3-bromo-6-[(4-metoxifenil)metil]-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

a) 10-Bromo-5,7-dihidro-2-[(4-metoxifenil)metil]-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona

15 De forma análoga al Esquema 1, a partir de 7-bromo-4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y 2-(4-metoxifenil)-acetamida hidrocloreuro. Rendimiento: 99 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 410/412 (MH).

20 b) éster etílico del ácido 3-bromo-6-[(4-metoxifenil)metil]-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 10-bromo-5,7-dihidro-2-[(4-metoxifenil)metil]-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el
25 esquema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 180 °C, m/z (ISP) 505/507 (MH).

Ejemplo 25

Éster etílico del ácido 3,6-dimetil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

5 a) éster etílico del ácido 2-amino-5-metil-benzoico (compuesto de fórmula VII)

Tal como en el esquema 1 paso 1 (de acuerdo con S.P.Acharya y J.B. Hynes, J. Heterocyclic Chem., 1975, 12, 1283) a partir de ácido 2-amino-5-metilbenzoico, etanol y HCl gas para obtener el producto. Rendimiento: 80 %.

10 Sólido blanco, m/z (ISP) 178 (M-B)

b) éster etílico del ácido 2-((4-etoxi-1,4-dioxobutil)amino))-5-metil-benzoico (compuesto de fórmula VIII)

15 A partir de éster etílico del éster etílico del ácido 2-amino-5-metil-benzoico de acuerdo con el esquema 1 paso 2, Rendimiento: 87 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 308 (MH).

c) éster etílico del ácido 2,3-Dihidro-5-hidroxi-7-metil-2-oxo-1H-benzazepina-4-carboxílico (compuesto de fórmula IX)

20 A partir de éster etílico del ácido 2-((4-etoxi-1,4-dioxobutil)amino))-5-metil-benzoico de acuerdo con el esquema 1 paso 3. Rendimiento: 41 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 262 (MH).

25 d) éster etílico del ácido 3,4-dihidro-7-metil-1H-1-benzazepina-2,5-diona (compuesto de fórmula X)

A partir de éster etílico del ácido 2,3-dihidro-5-hidroxi-7-metil-2-oxo-1H-benzazepina-4-carboxílico de acuerdo con el esquema 1 paso 4. Rendimiento: 98 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 190 (MH).

e) 4-((Dimetilamino)metileno)-3,4-dihidro-7-metil-1H-benzazepina-2,5-diona (compuesto de fórmula XI)

A partir de 3,4-dihidro-7-metil-1H-1-benzazepina-2,5-diona
5 de acuerdo con el esquema 1 paso 5, Rendimiento: 74 %.

Sólido marrón claro, m/z (ISP) 245 (MH).

f) 5,7-Dihidro-2,10-dimetil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona (compuesto de fórmula II)

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 4-
10 |((dimetilamino)metileno)-3,4-dihidro-7-metil-1H-benzazepina-2,5-diona y acetamidina hidrocioruro. Rendimiento: 98 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 240 (MH).

g) éster etílico del ácido 3,6-dimetil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico (compuesto de fórmula I)
15

A partir de 5,7-dihidro-2,10-dimetil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 200°C, m/z (ISP) 335 MH).

20 Ejemplo 26

Éster etílico del ácido 3-metil-6-propil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

a) 5,7-dihidro-10-metil-2-propil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona

25 De forma análoga al Esquema 1, a partir de 4-((dimetilamino)metileno)-3,4-dihidro-7-metil-1H-benzazepina-2,5-diona y butiramidina hidrocioruro. Rendimiento: 90 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 265 (MH).

b) éster etílico del ácido 3-metil-6-propil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 5,7-dihidro-10-metil-2-propil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1, paso 7.
Sólido blanco, punto de fusión 250 °C, m/z (ISP) 363 (MH).

Ejemplo 27

Éster etílico del ácido 3-metil-6-(1-metiletil)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

10 a) 5,7-Dihidro-10-metil-2-(1-metiletil)-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-7-metil-1B-benzazepina-2,5-diona e isobutiramidina hidrocloreuro. Rendimiento: 91 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 268 (MH).

b) éster etílico del ácido 3-metil-6-(1-metiletil)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 5,7-dihidro-10-metil-2-(1-metiletil)-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 190 °C, m/z (ISP) 363 (MH).

Ejemplo 28

Éster etílico del ácido 6-ciclopropil-3-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

25 a) 2-Ciclopropil-5,7-dihidro-10-metil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 4-

[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-7-metil-18-benzazepina-2,5-diona y ciclopropanocarboxamida hidrocloreuro. Rendimiento: 88 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 266 (MH).

- 5 b) éster etílico del ácido 6-ciclopropil-3-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 2-ciclopropil-5,7-dihidro-10-metil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

- 10 sólido blanco, punto de fusión 250°C, m/z (ISP) 361 (MH).

Los siguientes compuestos se han preparado de acuerdo con el esquema 3:

Método alternativo al Ejemplo 1

- 15 éster etílico del ácido 9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

a) 3,4-dihidro-1(2H)-naftalenona (E y Z)-oxima (compuesto de fórmula XVII, paso 1)

- Una mezcla de α -tetralona (13,4 mL), hidroxilamina hidrocloreuro (7,86 g) acetato sódico (4,39 g), agua (80 mL) y etanol (80 mL) se calentó bajo reflujo durante 20 mins. La mezcla entonces se enfrió a 0 °C en baño de hielo-MeOH y tras 1 h, el sólido se filtró, se lavó con agua:EtOH (1:1, 100 mL) y el sólido se secó al vacío para dar el producto
- 20 en forma de cristales blancos (7,6 g, 47 %), m/z 161 (M).

b) 1,3,4,5-Tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona (compuesto de fórmula XVIII, paso 1')

La reacción se puede repetir tal como se indica en la lita-

ratura (W.-Y. Chen y N. W. Gilman, Heterocycles, 1983, 663-666).

El ácido tricloroacético (502 g) se fundió en baño de agua y entonces se añadió α -tetralona (50 g). A esta solución se
5 añadió azida sódica (33,4 g) durante 90 min, con enfriamiento ocasional en hielo y calentando para disolver el solvente. La mezcla resultante entonces se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Entonces la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 16 h. Tras enfriar la mezcla, ésta
10 se añadió a agua (1 L) y entonces se añadió hidrogenocarbonato sódico sólido (400 g). Entonces la mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (4 x 150 mL), los extractos combinados se secaron y se evaporó y el sólido obtenido se recristalizó a partir de EtOH para dar el producto (26,4 g,
15 48 %) en forma de cristales blancos, m/z 161 (M).

b') 1,3,4,5-tetrahidro-2H-1-benzazepin-2-ona Compuesto de fórmula XVIII, paso 2)

El producto del paso 1 (108,6 g) se añadió, durante 20 mins, a una solución de ácido polifosfórico a 120°C y la
20 mezcla resultante se calentó a 120°C durante 30 mins. Tras enfriar, la mezcla se puso en hielo (1 L) y tras 1 h, se formó un precipitado y se filtró y se secó al vacío a 70°C para dar el producto en forma de cristales blancos (94,8 g, 87%), m/z 161 (M).

25 c) 3,4-Dihidro-1H-1-benzazepina-2,5-diona (compuesto de fórmula IXX, paso 3)

La lactama (82,4 g) se disolvió en BuOH (1 L) y se añadió agua (3 L). Entonces se añadió permanganato potásico (315 g)

seguido de magnesio nitrato hexahidrato (510 g) y la mezcla se agitó en un baño de agua a temperatura ambiente durante 48 h. Entonces la mezcla se acidificó con HCl (3M, 745 mL) y se añadió bisulfito sódico hasta que la solución se volvió amarillo-naranja. Esta mezcla se extrajo con DCM (3 x 1 L), y los extractos combinados se lavaron con agua (1 L) y se secaron y se evaporó para dar un sólido marrón. Éste se recristalizó a partir de EtOAc para dar cristales beige (30,9 g, 34 %).

10 d) 4-[(Dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona (compuesto de fórmula XI, paso 4)

Tal como se describe para el compuesto de fórmula XI en el paso 5 en el esquema 1.

15 e) 5,7-Dihidro-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona (compuesto de fórmula II, paso 5)

De forma análoga al esquema 1, paso 6 a partir de 4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y formadina acetato.

20 f) éster etílico del ácido 9H-Imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico (compuesto de fórmula I, Ejemplo 1, paso 6)

A una solución del producto a partir del paso 5 (2,2 g) en CHCl₃ (15 mL) se añadió N,N-dimetil-p-toluidina (10,3 mL) y POCl₃ (1,59 mL) y la mezcla resultante se calentó bajo re-
25 flujo durante 1 h. Tras enfriar, la mezcla se puso en una solución de NaHCO₃ (8,2 g) en agua (40 mL), y la mezcla resultante se extrajo con DCM (4 x 20 mL) y los extractos combinados se lavaron entonces con agua (40 mL), se secó y

se evaporó para dar el imino cloruro. A una solución de etil isocianoacetato (1,19 g) y DMF seco (20 mL) se añadió terc-butoxido potásico (1,26 g) y la solución resultante se añadió a una solución del imino cloruro (preparado tal como
 5 anteriormente) en DMF seco (5 mL) a -50 °C. Tras 10 mins la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente (40 mins) y entonces se añadió ácido acético (0,5 mL) se añadió hielo (200 mL). La mezcla resultante se extrajo con DCM (4 x 40 mL) y los extractos combinados se lavaron con agua (50 mL)
 10 y se secaron en MgSO₄ y se evaporó. La cromatografía del residuo en gel de sílice eluyendo con EtOAc : Hexano proporcionó el producto (770 mg, 24 %) en forma de cristales blancos, m/z 306 (M).

Ejemplo 29

15 Éster etílico del ácido 6-Metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

a) 5,7-Dihidro-2-metil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 4-
 20 [(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y acetamidina hidrocloreuro. Rendimiento: 44 %.
 Sólido blanco, m/z 225 (M).

b) éster etílico del ácido 6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

25 A partir de 5,7-dihidro-2-metil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el Esquema 1 paso 7.
 Sólido blanco, punto de fusión 253-254 °C, m/z 320 (M).

Ejemplo 30

Éster etílico del ácido 6-fenil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

5 a) 5,7-Dihidro-2-fenil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-1H-benzazepina-2,5-diona y benzamídina hidrocloreuro. Rendimiento: 83 %.

Sólido blanco, m/z 287 (M)..

10 b) éster etílico del ácido 6-fenil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 5,7-dihidro-2-fenil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 244-245 °C, m/z 382 (M).

15 Ejemplo 31

Ácido 6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A una solución de éster etílico del ácido 6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

20 (1,6 g, 5 mmol) en EtOH (20 mL) se añadió hidróxido sódico (0,22 g, 5,5 mmol) y agua (3,5 mL) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 20 min. La mezcla entonces se enfrió a 0°C y entonces se añadió ácido clorhídrico (4N, 1,32 mL) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo durante
25 1 h. Se formó un sólido y se filtró y entonces se secó al vacío para dar el producto (1,1 g, 77 %) en forma de cristales blancos, punto de fusión 285-287 °C, m/z 292 (M).

Ejemplo 32

10-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina

A una suspensión de ácido 6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico (1,0 g, 3,4 mmol) en DMF (15 mL) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,61 g, 3,76 mmol) seguido de N-hidroxi-ciclopropano-carboxamida y la solución resultante se calentó a 85°C durante 1,5 h. Entonces se añadió ácido acético (3,4 mL) y la mezcla resultante se calentó a 130 °C durante 40 min. Tras enfriar, la mezcla se evaporó y se disolvió en DCM (15 mL). Este extracto DCM se lavó con hidrogenocarbonato de sodio (solución saturada, 40 mL) y entonces la fase acuosa se lavó con DCM (20 mL). Las fases de DCM combinadas se secaron con MgSO₄ y se evaporó. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo:hexano para obtener el producto (720 mg, 59 %) en forma de cristales blancos, punto de fusión 216-218 °C, m/z 356 (M).

Ejemplo 33

20 Éster etílico del ácido 2,3,6-Trimetil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

a) 4-((Dimetilamino)metileno)-3,4-dihidro-7,8-dimetil-1H-benzazepina-2,5-diona (compuesto de fórmula XI)

A partir de 3,4-dihidro-7,8-dimetil-1H-benzazepina-2,5-diona (compuesto de fórmula X) de acuerdo con el esquema 1 paso 5.

Rendimiento: 84 %. Sólido blanco, m/z 258 (M).

b) 5,7-Dihidro-2,9,10-trimetil-6H-pirimido[5,4-d]benzazepina-6-ona (compuesto de fórmula II)

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 4-
 [(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-7,8-dimetil-1H-
 5 benzazepina-2,5-diona y acetamidina hidrocloreuro. Rendimiento: 88 %.

Sólido blanco, m/z 253 (M).

c) éster etílico del ácido 2,3,6-Trimetil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico (compuesto de fórmula 1)

A partir de 5,7-dihidro-2,9,10-trimetil-6H-pirimido[5,4-d]benzazepina-6-ona de acuerdo con el esquema 1, paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 210°C, m/z 348 (M).

Ejemplo 34

15 Éster etílico del ácido 2,3-dimetil-6-propil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

a) 5,7-dihidro-9,10-dimetil-2-propil-6H-pirimido[5,4-d]benzazepina-6-ona

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 4-
 20 [(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-7,8-dimetil-1H-benzazepina-2,5-diona y butiramidina hidrocloreuro. Rendimiento: 67 %.

Sólido blanco, m/z (ISP) 282 (MH).

b) Éster etílico del ácido 2,3-dimetil-6-propil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 5,7-dihidro-9,10-dimetil-2-propil-6H-pirimido[5,4-d]benzazepina-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 213 °C, m/z 376 (M).

Ejemplo 35

Éster etílico del ácido 6-[(4-Metoxifenil)metil]-2,3-dimetil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

a) 5,7-dihidro-2-[(4-metoxifenil)metil]-9,10-dimetil-6H-pirimido[5,4-d]benzazepina-6-ona

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-7,8-dimetil-1H-benzazepina-2,5-diona y 2-(4-metoxifenil)-acetamidina hidrocloruro. Rendimiento: 79%.

Sólido blanco, m/z (ISP) 360 (MH).

b) Éster etílico del ácido 6-[(4-metoxifenil)metil]-2,3-dimetil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

A partir de 5,7-dihidro-2-[(4-metoxifenil)metil]-9,10-dimetil-6H-pirimido[5,4-d]benzazepina-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 150 °C, m/z (ISP) 455 (MH).

20 Ejemplo 36

Éster etílico del ácido 6-(1H-Indol-3-il-metil)-2,3-dimetil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

a) 5,7-Dihidro-2-(1H-indol-3-il-metil)-9,10-Dimetil-6H-pirimido[5,4-d]benzazepina-6-ona

De forma análoga al Esquema 1, a partir de 4-[(dimetilamino)metileno]-3,4-dihidro-7,8-dimetil-1H-benzazepina-2,5-diona y 2-(1H-indol-3-il)-acetamidina. Ren-

dimiento: 72 %.

Sólido blanco, m/z 368 (M).

b) éster etílico del ácido 6-(1H-Indol-3-il-metil)-2,3-dimetil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepino-10-carboxílico

A partir de 5,7-dihidro-2-[1H-indol-3-il-metil]-9,10-dimetil-6H-pirimido[5,4-d]benzazepina-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7.

Sólido blanco, punto de fusión 135 °C, m/z (ISP) 464 (MH).

10 Ejemplo 37

2-Bromo-11-metil-7-(5-metil-isoxazol-3-il)-8H-4b,6,10,12-tetraaza-dibenzo[e,g]azuleno

a) éster etílico del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico

A una solución de etil-2,4-dioxovalerato (20 g, 126 mmol) en etanol (85 mL), se añadió hidroxilamina hidrocloruro (8,8 g, 126 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (10,6 g, 0,126 mmol). La mezcla de reacción entonces se calentó bajo reflujo durante 1 hora. Tras enfriar, la mezcla se evaporó para proporcionar un líquido claro que se destiló para dar el compuesto del título en forma de líquido incoloro (13,3 g, 68%); m/z (EI) 156,0 (MH).

b) (5-Metil-isoxazol-3-il)-metanol

A una solución de éster etílico del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico (13,3 g, 86 mmol) en etanol (175 mL) bajo argón a 0°C se añadió en porciones NaBH₄ (8,8 g, 231 mmol) durante 30 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Tras 3 h la mezcla de reacción se diluyó con HCl (1M, 100 mL) y tras enfriar a temperatura ambiente se

lavó con éter (2 x 250 mL), los extractos combinados se secaron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro (8,1 g, 84 %). m/z (EI) 113,0 (M).

c) 3-Bromometil-5-metil-isoxazol

5 A una solución de PBr₃ (1,45 g, 25 mmol) y piridina (0,5 mL) en tolueno (12 mL) se añadió a -10 °C una solución de hidroximetil-3-metil-5-isoxazol (2,8 g, 25 mmol) en piridina (0,2 mL). La mezcla de reacción entonces se agitó a -10°C durante 1 h y se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. Entonces, la mezcla de reacción se diluyó con agua
10 (50 mL) y se extrajo con éter (2 x 50 mL). Los extractos combinados se secaron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano 1:9 proporcionando el compuesto del título en
15 forma de líquido incoloro (1,7 g, 39%). m/z (EI) 175,0/177,0 (M).

d) 3-Azidometil-5-metil-isoxazol

A una solución de 3-bromometil-5-metil-isoxazol (150 mg, 0,9 mmol) en acetona (1 mL) se añadió NaN₃ (166 mg, 0,26
20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción entonces se agitó durante 48 h. Entonces, la mezcla de reacción se puso en agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 mL) se secó y se evaporó. El producto se cromatografió en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano 1:1 para proporcionar
25 el compuesto del título en forma de líquido incoloro (87 mg, 74 %). m/z 138,0 (M).

e) (5-Metil-isoxazol-3-il)-metilamina

A una solución de 3-azidometil-5-metil-isoxazol (6,2 g,

44,55 mmol) en isopropanol (100 mL) a temperatura ambiente con agitación energética se añadió trietilamina (12,4 mL, 99,0 mmol), 1,3 propanoditiol (0,45 mL, 4,5 mmol) y borhidruro sódico (1,7 g, 44,5 mmol). La mezcla entonces se
 5 agitó a temperatura ambiente. Tras 19 horas se añadió 0,5 eq más de NaBH₄ (850 mg, 44,5 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas más. Entonces el solvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en ácido cítrico acuoso 10 % (10 mL) y se lavó con éter/hexano 1:1 (3 x 150
 10 mL). La fase acuosa se basificó con NaOH 6N acuosa hasta pH 12, se saturó con NaCl, y se extrajo con DCM (4 x 200 mL). Los extractos combinados de DCM se secaron y concentraron para dar el compuesto del título en forma de líquido incoloro (4,4 g, 87 %). m/z 112,0 (M).

15 f) N,N-Dimetil-N'-(5-metil-isoxazol-3-il-metil)-formamidina
 Una solución de C-(5-metil-isoxazol-3-il)-metilamina (150 mg, 1,3 mmol) en N,N-dimetilformamida dimetilacetal (2 mL, 14,4 mmol) se calentó bajo reflujo durante 3 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, el solvente se evaporó para
 20 dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo (220 mg, 98 %). m/z 168,2 (MB).

g) 2-Bromo-11-metil-7-(5-metil-isoxazol-3-il)-8H-4b,6,10,12-tetraaza-dibenzo[e,g]azuleno

A partir de 10-bromo-5,7-dihidro-2-metil-6H-pirimido[5,4-d][1]benzazepin-6-ona de acuerdo con el esquema 1 paso 7
 25 usando N,N-dimetil-N'-(5-metil-isoxazol-3-il-metil)-formamidina en lugar de éster etílico del ácido (E)-(dimetilaminometilenoamino)-acético. Como cloro, m/z (ISP)

407/409 (MH).

Rutas alternativas sin purificación de los intermediarios:

Éster etílico del ácido 2-[(4-etoxi-1,4-dioxobutil)amino]-benzoico (compuesto de fórmula VIII)

- 5 A una solución agitada de etil antranilato (5,0 g) en to-
lueno seco (25 mL) a 0°C se añadió carbonato cálcico (6,1
g) seguido de una solución de etil succinil cloruro (6,0 g)
en tolueno seco (40 mL) y la mezcla de reacción se dejó
calentar a temperatura ambiente durante 30 mins. La mezcla
10 resultante se calentó bajo reflujo durante 1 h y entonces
se filtró la suspensión caliente. La solución entonces se
evaporó para dar un sólido blanco (8,9 g, 100 %) en forma
de cristales blancos, m/z 293 (M).

- Éster etílico del ácido 2,3-dihidro-5-hidroxi-2-oxo-1H-
15 benzazepina-4-carboxílico (compuesto de fórmula IX)

- A una suspensión de NaH en aceite (0,5 g) se añadió THF (30
ml) bajo argón. A esta suspensión a temperatura ambiente se
añadió el producto del paso 2 en forma de una solución en
THF (5 mL), durante 5 min. Cuando paró la salida de hidró-
20 geno, la mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 15
min. Tras enfriar, se añadió ácido acético (1 mL) con agi-
tación seguido de la adición de agua (120 mL). La mezcla
entonces se filtró y el sólido obtenido se secó al vacío a
60 °C a 10 mbar, durante 1 h para dar un sólido blanco (0,8
25 g, 99 %), m/z 247(M).

3,4-Dihidro-1H-1-benzazepina-2,5-diona (compuesto de fórmu-
la X)

El producto del paso 3 (0,8 g) se disolvió en DMF (30 mL) y

entonces se añadió NaCl (0,28 g) y agua (0,11 mL) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 3 h. Tras enfriar, la mezcla se extrajo con DCM (3 x 5 mL), los extractos combinados se lavaron con agua (10 mL), se secaron y se evaporó para proporcionar un sólido naranja blanco apagado. La recristalización a partir de EtOH proporcionó un sólido blanco apagado (0,54 g, 95 %), m/z 175 (M).

Preparación de intermediarios de acuerdo con el Esquema 4:

Éster etílico del ácido 4-(2-nitro-fenil)-4-trimetilsilaniloxi-butírico (compuesto de fórmula XXI)

A una suspensión de yoduro de zinc fusionado en fresco (5,28 g, 16,5 mmol) en DCM seco (2 mL) bajo argón a temperatura ambiente se añadió una solución de 2-nitrobenzaldehído (5,0 g, 33,0 mmol) y (1-etoxiciclopropíloxi)trimetilsilano (7,50 g, 43,0 mmol) en DCM seco (20 mL) durante 5 mins. Tras 1,5 h, se añadió ácido clorhídrico (1 M, 50 mL) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato sódico y se evaporó para proporcionar un aceite. La purificación por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano:acetato de etilo (9:1) proporcionó el compuesto del título (8,3 g, 77%) en forma de aceite incoloro; m/z 324 (M). El éster etílico del ácido 4-hidroxi-4-(2-nitro-fenil)-butírico se aisló como un producto secundario de la reacción. [Rendimiento: 10 %, m/z 254 (MH)]

Éster etílico del ácido 4-(2-nitro-fenil)-4-oxo-butírico (compuesto de fórmula XXII)

A una solución de éster etílico del ácido 4-(2-nitro-fenil)-4-trimetilsilanoloxi-butírico (530 mg, 1,6 mmol) en DCM seco (5 mL) bajo argón se añadió POC (piridina clorocromato) (878 mg, 4,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó
5 enérgicamente durante 20 h. Entonces se añadió gel de sílice (5 g) y la mezcla se filtró. El filtrado entonces se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:hexano (3:1) para proporcionar el compuesto del título (375 mg, 92 %) en forma de líquido incoloro; m/z 252 (MH).
10

Éster etílico del ácido 4-(2-amino-fenil)-4-oxo-butírico (compuesto de fórmula XXIII)

Método 1

Una solución de éster etílico del ácido 4-(2-nitro-fenil)-4-oxo-butírico (200 mg, 0,8 mmol) en MeOH seco (5
15 mL) en presencia de Pd/C (20 mg) se hidrogenó (1 atm) durante 3 h. La mezcla entonces se filtró y el filtrado se evaporó. La purificación por filtración sobre gel de sílice, eluyendo con DCM proporcionó el compuesto del título
20 (140 mg, 80%) en forma de aceite incoloro; m/z 222 (MH).

Método 2

A una solución de éster etílico del ácido 4-hidroxi-4-(2-nitro-fenil)-butírico (200 mg, 0,9 mmol) en DCM seco (10 mL) se añadió 4-metilmorfolina N-óxido (157,4 mg, 1,3 mmol)
25 y tetrapropilamonio perrutenato (31,5 mg, 0,09 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces la mezcla se filtró y se lavó con éter. La purificación de este residuo por filtración en gel de sílice,

eluyendo con DCM proporcionó el compuesto del título (107 mg, 54 %) en forma de aceite incoloro; m/z 222 (MH).

Método 3

A una solución de éster etílico del ácido 4-(2-amino-
5 fenil)-4-trimetilsilaniloxi-butírico (200 mg, 0,7 mmol) en DCM seco (10 mL) se añadió 4-metilmorfolina N-óxido (157,4 mg, 1,3 mmol) y tetrapropilemonio parrutenato (31,5 mg, 0,09 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Entonces la mezcla se filtró y se
10 lavó con éter. La purificación de este residuo por filtración en gel de sílice, eluyendo con DCM proporcionando el compuesto del título (84 mg, 54 %) en forma de aceite incoloro; m/z 222 (MH).

Éster etílico del ácido 4-(2-amino-fenil)-4-
15 trimetilsilaniloxi-butírico (compuesto de fórmula XXVI)

Una solución de éster etílico del ácido 4-(2-nitro-
fenil)-4-trimetilsilaniloxi-butírico (200 mg, 0,6 mmol) en EtOAc seco (5 mL) se hidrogenó (1 atm) en presencia de Pd/C (20 mg) toda la noche. Entonces la mezcla se filtró y se
20 evaporó. El residuo se disolvió en MeOH seco (5 mL) y se hidrogenó (1 atm) en presencia de Pd/C (20 mg) durante 1 h. La mezcla entonces se filtró y el filtrado se evaporó. La purificación de este residuo por filtración en gel de sílice, eluyendo con hexano:acetato de etilo (8:1) proporcionó
25 el compuesto del título (130 mg, 72 %) en forma de aceite; m/z 295 (M).

Éster etílico del ácido 4-(2-Amino-fenil)-4-hidróxi-
butírico (compuesto de fórmula XXV)

Método 1

Una solución de éster etílico del ácido 4-hidroxí-4-(2-nítro-fenil)-butírico (200 mg, 0,8 mmol) en MeOK seco (5 mL) se hidrogenó (1 atm) en presencia de Pd/C (20 mg) durante 5 h. La mezcla entonces se filtró y el filtrado se evaporó. La purificación de este residuo por filtración en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo:hexano (3:1) proporcionó el compuesto del título en forma de aceite incoloro; m/z 224 (M).

10 Método 2

Una solución de éster etílico del ácido 4-(2-nítro-fenil)-4-trimetilsilaniloí-buírico (200 mg, 0,6 mmol) con unas pocas gotas de acetato de etilo se hidrogenó (1 atm) en presencia de Pd/C (20 mg) durante 20 h. La mezcla entonces se filtró y el filtrado se evaporó. La purificación de este residuo por filtración en gel de sílice, eluyendo con DCM: acetato de etilo (8:1) proporcionó el compuesto del título (115 mg, 84%) en forma de aceite incoloro; m/z 224 (M).

20 3,4-dihidro-1H-1-benzazopina-2,5-diona (compuesto de fórmula X)

A una suspensión de hidruro sódico (10 mg, 0,43 mmol) en THF seco (1 mL) se añadió éster etílico del ácido 4-(2-amino-fenil)-4-oxo-buírico (80 mg, 0,36 mmol) bajo argón a -40°C. La mezcla de reacción entonces se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h, y entonces se añadió agua (20 mL). La mezcla entonces se extrajo con DCM (3 x 15 mL) y los extractos combinados se secaron (sulfato sódico), y

se evaporaron para obtener un sólido blanco apagado. La recristalización a partir de EtOAc proporcionó un sólido blanco (51 mg, 81%), m/z 175 (M).

Ejemplo A

5 Los comprimidos de la siguiente composición se elaboraron con el método usual:

<u>mg/comprimido</u>	
Principio activo	5
Lactosa	45
10 Almidón de maíz	15
Celulosa microcristalina	34
Esteareato magnésico	1
Peso comprimido	100

Ejemplo B

15 Se elaboraron las cápsulas con la siguiente composición:

<u>mg/cápsula</u>	
Principio activo	10
Lactosa	155
20 Almidón de maíz	30
Talco	5
Peso cápsula llena	200

El principio activo, la lactosa y el almidón de maíz primero se mezclan en una mezcladora y entonces en una mo-
25 ledora. La mezcla se vuelve a poner en la mezcladora, entonces se añade el talco y se mezcla exhaustivamente. La mezcla se utiliza por una máquina para llenar las cápsulas de gelatina duras.

Ejemplo C

Se elaboraron los supositorios con la siguiente composición:

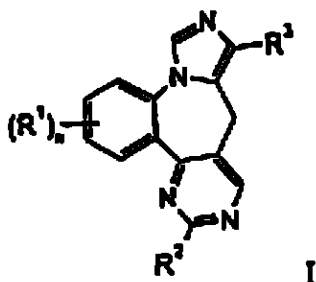
5	<u>mg/supositorio</u>	
	Principio Activo	15
	Masa de supositorio	1285
	Total	1300

La masa del supositorio se funde en un recipiente de
10 acero o vidrio, se mezcla exhaustivamente y se enfria a
45°C. Después de esto, el principio activo en polvo fino se
añade a éste y se agita hasta que se haya dispersado com-
pletamente. La mezcla se pone en los moldes del supositorio
del tamaño apropiado, se dejan enfriar, y entonces los su-
15 positorios se sacan de los moldes y se empaquetan indivi-
dualmente en papel cérico o metálico.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula general

5



en donde

10 R¹ es halógeno o alquilo inferior;

R² es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, $-(CH_2)_m-$ fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido por alcoxilo inferior, o es $-(CH_2)_m$ -indolilo;

15 R³ es $-C(O)O$ -alquilo inferior, $-C(O)OH$, o un grupo heteroaromático de cinco miembros, cuyos anillos pueden estar sustituidos por alquilo inferior o cicloalquilo;

n es 0, 1 ó 2;

m es 0, 1 ó 2;

y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

20 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R³ es un grupo heteroaromático de cinco miembros, cuyos anillos pueden estar sustituidos por cicloalquilo.

25 3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en que R³ es el grupo $-C(O)O$ -alquilo inferior, R¹ es hidrógeno y R² es tal como se describe en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivin-

dicación 3, que es

Éster etílico del ácido 9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,

5 Éster etílico del ácido 6-propil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,

Éster etílico del ácido 6-(1-metiletil)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,

Éster etílico del ácido 6-ciclopropil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,

10 Éster etílico del ácido 6-[(4-metoxifenil)metil]-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

o

Éster etílico del ácido 6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico.

15 5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es el grupo -C(O)O-alquilo inferior, R² es tal como se describe en la reivindicación 1 y R³ es halógeno.

20 6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, que es

Éster etílico del ácido 3-fluoro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,

Éster etílico del ácido 3-fluoro-6-propil-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,

25 Éster etílico del ácido 3-fluoro-6-(1-metiletil)-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico,

Éster etílico del ácido 6-ciclopropil-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a]pirimido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico

o

Éster etílico del ácido 3-bromo-6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirínido[5,4-d][1]benzazepina-10-carboxílico.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es el grupo 1,2,4-oxadiazolilo o isoxazolilo, sustituido opcionalmente por alquilo inferior o cicloalquilo, R^2 es alquilo inferior, n es 0 ó 1 y R^3 es halógeno.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, que es

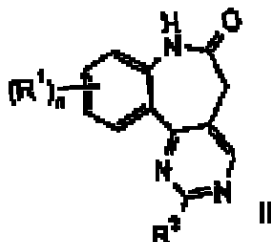
10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-6-metil-9H-imidazo[1,5-a]pirínido[5,4-d][1]benzazepina o 2-bromo-11-metil-7-(5-metil-isoxazol-3-il)-8H-4b,6,10,12-tetraaza-dibenzo[e,g]azuleno.

9. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de fórmula I tal como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 8 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la subunidad $\alpha 5$ de GABA A.

11. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I tal como se describe en las reivindicaciones 1 a 8, cuyo proceso comprende

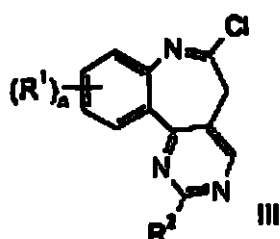
a) reacción de un compuesto de fórmula



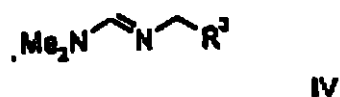
25

con fosfor xicloruro
para dar un compuesto de fórmula

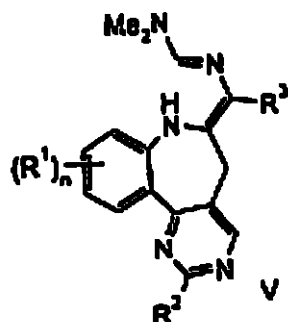
5



en donde los sustituyentes R¹ y R² y n tienen los significa-
dos dados en la reivindicación 1, y reacción de este com-
10 puesto con



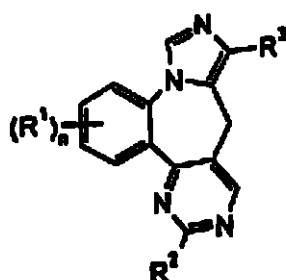
para dar un compuesto de fórmula
15



20

y ciclación de este compuesto con
MeCO₂H
para dar un compuesto de fórmula

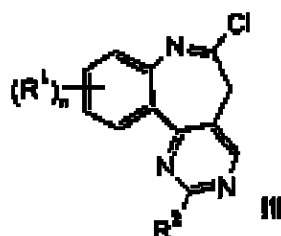
25



en donde R^1-R^3 ; y n tienen los significados dados en la reivindicación 1, o

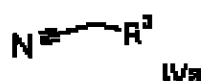
b) reacción de un compuesto de fórmula

5



en donde los sustituyentes R^1 y R^2 y n tienen los significados dados en la reivindicación 1, con

10



15 para dar un compuesto de fórmula I, o

c) modificar uno o más sustituyentes R^1-R^3 con las definiciones dadas anteriormente, y si se desea, convertir los compuestos obtenidos en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

20

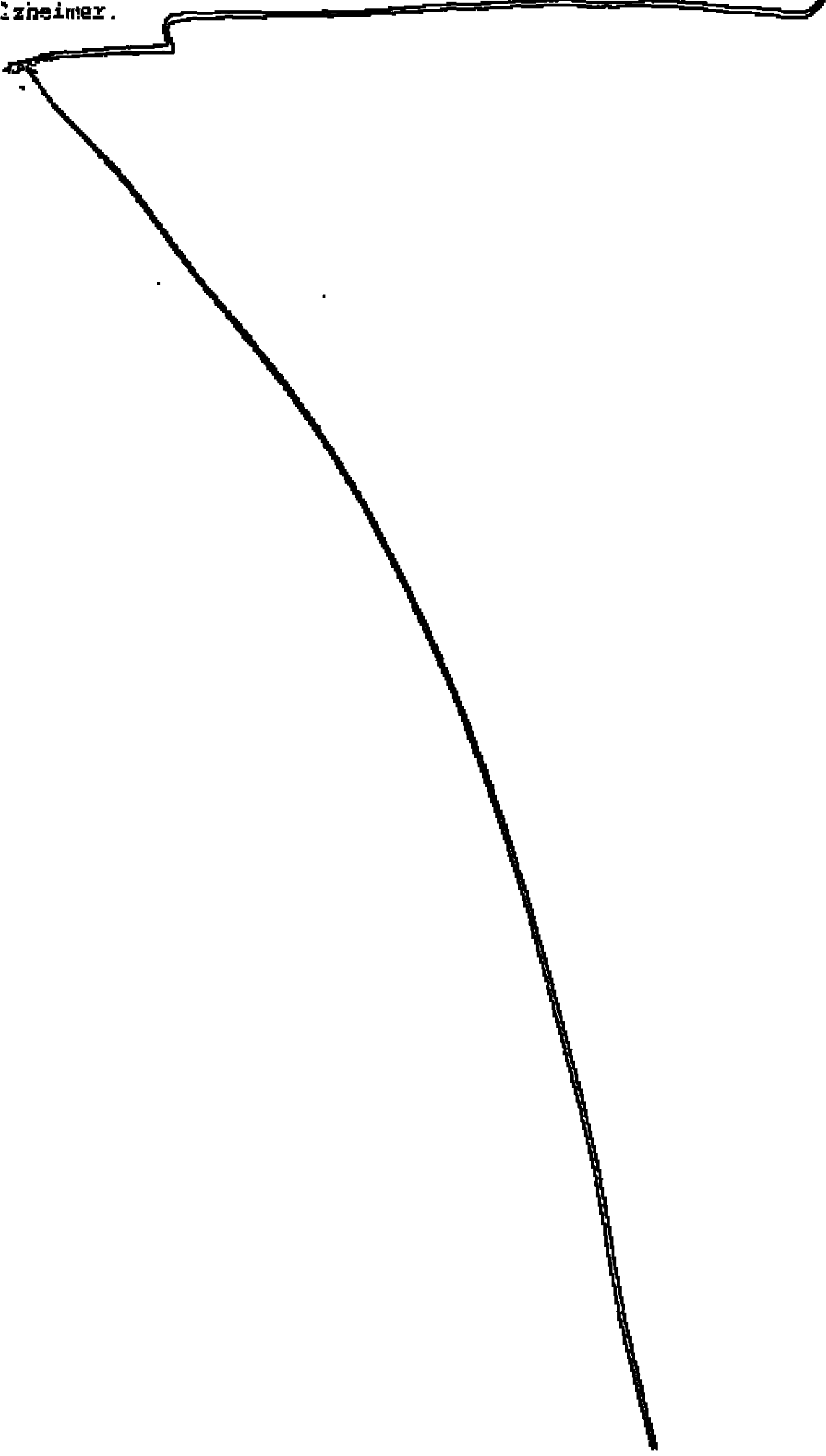
12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, siempre que se prepare por un proceso tal como se reivindica en la reivindicación 10 o por un método equivalente.

13. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedades.

14. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, útil en la preparación de un medi-

camento para el tratamiento de trastornos cognitivos.

15. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8, útil en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.



PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD

- | | |
|---|--------|
| ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente | [X] 1 |
| ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [X] 1 |
| ◆ Descripción de la invención | [X] 30 |
| ◆ Dibujos de ser estos pertinentes | [] 1 |
| ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas | [X] 2 |
| ◆ | |

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL | T

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- | | |
|---|-----|
| • Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado I | [] |
| • Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud | [] |
| • Representación gráfica del esquema trazado | [] |
| • Comprobante de pago de las tasas establecidas | [] |

COMPLETA [1]

INCOMPLETA [1]

Ann Post

Firma Responsabile**Fecha** _____

**Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Commutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia**