



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 11 568 T2 2006.05.11

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 345 609 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 11 568.6

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP01/14527

(96) Europäisches Aktenzeichen: 01 271 999.3

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 02/051418

(86) PCT-Anmeldetag: 11.12.2001

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 04.07.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 24.09.2003

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 15.06.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 11.05.2006

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: A61K 31/53 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

00128329 22.12.2000 EP

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH

(72) Erfinder:

BINGGELI, Alfred, CH-4102 Binningen, CH;  
MAERKI, Hans-Peter, CH-4059 Basel, CH; MUTEL,  
Vincent, F-68100 Mulhouse, FR; WILHELM,  
Maurice, F-68790 Morschwiller la Bas, FR;  
WOSTL, Wolfgang, 79639 Grenzach-Wyhlen, DE

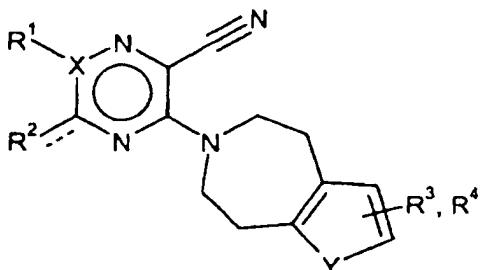
(54) Bezeichnung: TETRAHYDRO-(BENZO- ODER THIENO-)AZEPIN-PYRAZIN UND TRIAZINDERIVATIVE ALS  
MGLUR 1 ANTAGONISTEN

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf 1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-pyrazin und -triazinderivate und 1,2,4,5-Tetrahydro-thieno[d]azepin-pyrazin und -triazinderivate der allgemeinen Formel

**I**

worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl oder unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl, das in meta- oder para-Stellung mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy oder Halogen substituiert ist, darstellt oder nicht vorhanden ist, wenn X -N= oder =N- ist;

R<sup>2</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl, =O, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl oder -OR, -O(CHR)<sub>m+1</sub>-OR, -NR<sub>2</sub>, -NH-NR<sub>2</sub>, -N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-OR, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>-Pyridino, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>(CR<sub>2</sub>)-NR, oder -N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-NH-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl darstellt;

m 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

R unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl darstellt, wenn mehr als ein R vorhanden ist;

X -N=, =N-, >C= oder =C< darstellt und

die gepunktete Linie eine Bindung sein kann;

Y -CH=CH-, -CH=CR<sup>3</sup>-, -CR<sup>3</sup>=CH-, -CR<sup>3</sup>=CR<sup>4</sup>- oder S darstellt; und

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy oder Halogen darstellen, mit dem Vorbehalt, daß, wenn Y eine Vinylengruppe darstellt, nur eine Gruppe R<sup>3</sup> und eine Gruppe R<sup>4</sup> in dem ganzen Benzolring vorhanden sein kann;

ebenso wie deren pharmazeutisch akzeptable Salze in ihrer racemischen und optisch aktiven Form.

**[0002]** Es ist überraschenderweise herausgefunden worden, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I Antagonisten an metabotropen Glutamatrezeptoren sind.

**[0003]** In dem Zentralnervensystem (ZNS) findet die Übertragung von Reizen durch die Interaktion eines Neurotransmitters, der durch ein Neuron ausgesendet wurde, mit einem Neurorezeptor statt.

**[0004]** L-Glutaminsäure, der am häufigsten auftretende Neurotransmitter im ZNS, spielt eine kritische Rolle in einer großen Anzahl von physiologischen Verfahren. Die Glutamat-abhängigen Reizrezeptoren werden in zwei Hauptgruppen unterteilt. Die erste Hauptgruppe bildet Liganden-kontrollierte Ionenkanäle. Die metabotropen Glutamatrezeptoren (mGluR) gehören zu der zweiten Hauptgruppe, und gehören außerdem zu der Familie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.

**[0005]** Derzeit sind acht unterschiedliche Mitglieder dieser mGluR's bekannt, und von diesen weisen einige sogar Subtypen auf. Auf der Grundlage von Strukturparametern, den unterschiedlichen zweiten Messenger Signalstoff-Stoffwechselwegen und der unterschiedlichen Affinität zu chemischen Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht können diese acht Rezeptoren in drei Untergruppen unterteilt werden:

mGluR1 und mGluR5 gehören zur Gruppe I, mGluR2 und mGluR3 gehören zur Gruppe II und mGluR4, mGluR6, mGluR7 und mGluR8 gehören zur Gruppe III.

**[0006]** Liganden von metabotropen Glutamatrezeptoren, die zu der ersten Gruppe gehören, können zur Behandlung oder Vorbeugung von akuten und/oder chronischen neurologischen Erkrankungen, wie Epilepsie, Schlaganfall, chronischen und akuten Schmerz, Psychose, Schizophrenie, Alzheimer-Krankheit, kognitive Erkrankungen und Gedächtnisverlust verwendet werden.

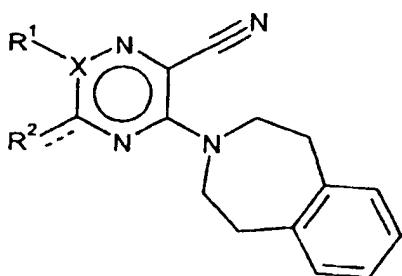
**[0007]** Andere behandelbare Indikationen sind in diesem Zusammenhang eingeschränkte Gehirnfunktion, verursacht durch Bypassoperationen oder Transplantate, schlechte Blutzufuhr zum Gehirn, Rückenmarkverlet-

zungen, Kopfverletzungen, Hypoxie, verursacht durch Schwangerschaft, Herzstillstand und Hypoglykämie. Weitere behandelbare Indikationen sind Huntington-Chorea, amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Demenz, verursacht durch AIDS, Augenverletzungen, Retinopathie, idiopathischer Parkinsonismus oder Parkinsonismus, verursacht durch Medikamente sowie Zustände, die zu Glutamatfehlfunktionen führen, wie beispielsweise Muskelpasmus, Konvulsionen, Migräne, Harninkontinenz, Nikotinabhängigkeit, Opiumabhängigkeit, Angst, Erbrechen, Dyskinisie und Depression.

**[0008]** Patentanmeldungen Nr. WO 00/26198 A, WO 00/20001 A und EP 1 059 090 A offenbaren Verbindungen mit einer mGluR-Antagonistenaktivität, die sich aber strukturell von den erfindungsgemäßen Verbindungen sehr unterscheiden.

**[0009]** Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I und pharmazeutisch akzeptable Salze davon und ihre Verwendung als pharmazeutisch aktive Substanzen. Verfahren zur Herstellung der obengenannten Substanzen und Medikamente, die auf den erfindungsgemäßen Verbindungen basieren, und ihre Herstellung sind ebenso Gegenstände der vorliegenden Erfindung sowie die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Kontrolle oder Vorbeugung von Krankheiten der zuvor genannten Art bzw. zur Herstellung der entsprechenden Medikamente.

**[0010]** Bevorzugte Verbindungen der Formel I innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung sind die mit der allgemeinen Formel

**I-A**

worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl oder unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl, das in meta- oder para-Stellungen mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy oder Halogen substituiert ist, darstellt oder nicht vorhanden ist, wenn X -N= oder =N- ist;

R<sup>2</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl, =O, -S-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, -SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl oder -OR, -O(CHR)<sub>m+1</sub>-OR, -NR<sub>2</sub>, -NH-NR<sub>2</sub>, -N(R)(CNR)<sub>m+1</sub>-OR, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>-Pyridino, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>(CR<sub>2</sub>)-NR<sub>2</sub> oder -N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-NH-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl darstellt;

m 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

R unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl darstellt, wenn mehr als ein R vorhanden ist;

X -N=, =N-, >C= oder =C< darstellt und

die gepunktete Linie eine Bindung sein kann;

ebenso wie deren pharmazeutisch akzeptable Salze in ihrer racemischen und optisch aktiven Form.

**[0011]** Bevorzugte Verbindungen der Formel I-A innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung sind die, worin

R<sup>1</sup> nicht vorhanden ist und X -N= oder =N- ist und

R<sup>2</sup> -NR<sub>2</sub>, -NH-NR<sub>2</sub>, -N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-OR, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>-Pyridino, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>(CR<sub>2</sub>)-NR<sub>2</sub> oder -N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-NH-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl darstellt.

**[0012]** Die Folgenden sind Beispiele dieser Verbindungen:

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

3-(Cyclopropylmethyl-amino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril,

3-(2-Hydroxy-ethylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril,

(RS)-3-(2-Hydroxy-propylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril,

3-Hydrazino-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril,

{2-[6-Cyano-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-3-ylamino]-ethyl}-carbaminsäuretertbutylester oder

3-(2-Pyridin-3-yl-ethylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril.

**[0013]** Spezielle Beispiele sind die Verbindungen der Formel I-A, worin R<sup>1</sup> nicht vorhanden ist und X -N= oder =N- ist; und R<sup>2</sup> -N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-OR, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>-Pyridino oder -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl darstellt.

**[0014]** Beispiele von solchen Verbindungen sind die Folgenden:  
3-(Cyclopropylmethyl-amino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril,  
3-(2-Hydroxy-ethylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril,  
(RS)-3-(2-Hydroxy-propylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril oder  
3-(2-Pyridin-3-yl-ethylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril.

**[0015]** Verbindungen der Formel I, worin X >C= oder =C< darstellt und R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl sind, sind ebenso bevorzugt.

**[0016]** Die Folgenden sind Beispiele von solchen Verbindungen:  
5-Ethyl-6-methyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril oder  
6-Ethyl-5-methyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril.

**[0017]** Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin X >C= oder =C< darstellt und R<sup>1</sup> Ethyl darstellt.

**[0018]** 6-Ethyl-5-methyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril ist ein Beispiel solch einer Verbindung.

**[0019]** Ebenso bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin X >C= oder =C< darstellt und R<sup>1</sup> unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl, das in den meta- oder para-Stellungen mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy oder Halogen, substituiert ist, darstellt.

**[0020]** Ein Beispiel einer solchen Verbindung ist 5-Methyl-6-phenyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril.

**[0021]** Weitere bevorzugte Verbindungen sind die, worin X >C= oder =C< darstellt und R<sup>2</sup> -N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-OR darstellt, wobei R unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl darstellt.

**[0022]** 5-(2-Hydroxy-ethylamino)-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril ist ein Beispiel einer solchen Verbindung.

**[0023]** Der Ausdruck „Niederalkoxy“ bedeutet eine Niederalkylgruppe, wie oben definiert, die an eine Sauerstoffgruppe gebunden ist. Bevorzugte Alkoxygruppen sind Methoxy oder Ethoxy.

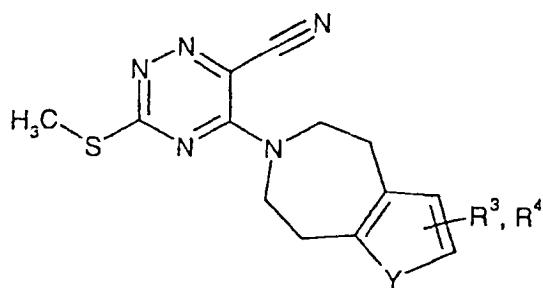
**[0024]** Der Ausdruck „Cycloalkyl“ bedeutet eine gesättigte carbocyclische Gruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

**[0025]** Der Ausdruck „Halogen“ umfaßt Fluor, Chlor, Brom und Jod.

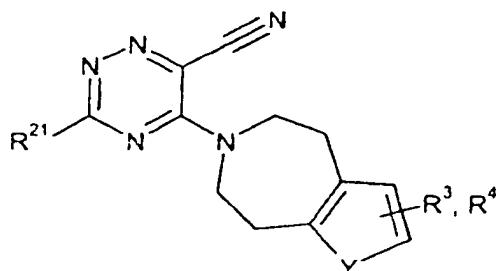
**[0026]** Der Ausdruck „Phenyl, das in der meta- oder para-Stellung mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen, substituiert ist“ bedeutet den homocyclischen sechsgliedrigen aromatischen Ring, der durch einen oder mehrere Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen, in den para- und/oder meta-Stellungen substituiert sein kann, in bezug auf den Ringkohlenstoff, der an einen der Kohlenstoffe des Pyrazinringes der Verbindungen der Formel I angelagert ist.

**[0027]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze können hergestellt werden durch

a) Umsetzen der Verbindung der Formel



mit Nukleophilen, um eine Verbindung der Formel



zu erhalten, worin  $R^{21}$  -OR, -O(CHR)<sub>m+1</sub>-OR, -NR<sub>2</sub> -NH-NR<sub>2</sub>, -N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-OR, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>-Pyridino, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>(CR<sub>2</sub>)-NR<sub>2</sub>- oder -N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-NH-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, wie zuvor definiert, darstellt;

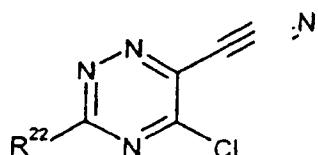
und, sofern gewünscht,

Umwandeln einer funktionellen Gruppe von  $R^{21}$  in einer Verbindung der Formel I-1 zu einer anderen funktionellen Gruppe, um eine andere Verbindung der Formel I-1 zu erhalten,

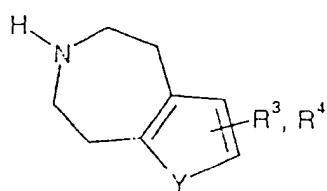
und, sofern gewünscht,

Umwandeln einer Verbindung der Formel I-1 zu einem pharmazeutisch akzeptablen Salz; oder

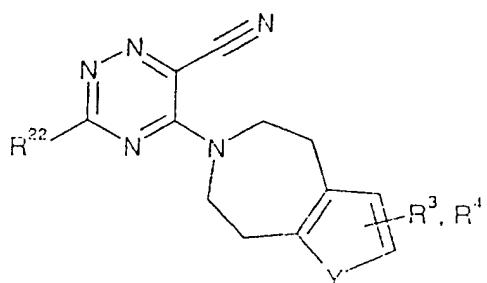
b) Umsetzen einer Verbindung der Formel



worin  $R^{22}$  Alkyl darstellt, mit der Verbindung der Formel



um eine Verbindung der Formel

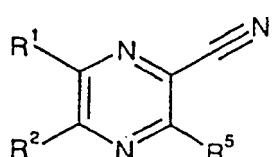


I-3

zu erhalten, und, sofern gewünscht,

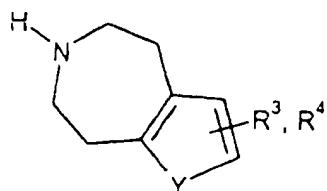
Umwandeln einer Verbindung der Formel I-3 zu einem pharmazeutisch akzeptablen Salz; oder

c) Umsetzen einer Verbindung der Formel



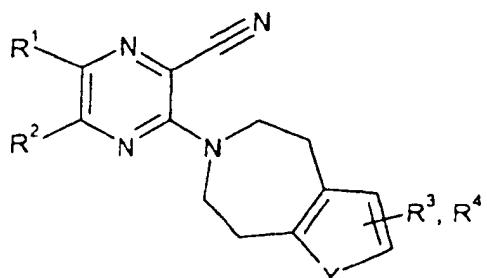
II-2

worin R<sup>5</sup> Halogen darstellt, mit der Verbindung der Formel



III

um eine Verbindung der Formel



I-4

zu erhalten, und, sofern gewünscht,

Umwandeln einer funktionellen Gruppe von R<sup>2</sup> in einer Verbindung der Formel I-4 zu einer anderen funktionellen Gruppe, um eine andere Verbindung der Formel I-4 zu erhalten,

und, sofern gewünscht,

Umwandeln einer Verbindung der Formel I-4 zu einem pharmazeutisch akzeptablen Salz.

**[0028]** 3-Methylsulfanyl-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo- oder -thieno-azepin-3-yl)[1,2,4]triazin-6-carbonitrile (I-2) werden durch die Umsetzung von 3-(Methylthio)-5-chlor-6-cyano-1,2,4-triazin (J. J. Huang, J. Org. Chem. 1985, 50, 2293 – 2298) mit Tetrahydrobenzo- oder -thieno-azepin-Verbindungen III, beispielsweise 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[d]azepinhydrochlorid (J. Heterocycl. Chem. 1971, 8(5), 779 – 83) in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder Ethyl-diisopropylamin, in Lösungsmitteln, wie N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Methyl-ethylketon, Ethanol, Dioxan oder Tetrahydrofuran, bei Temperaturen zwischen 10 und 50 °C hergestellt.

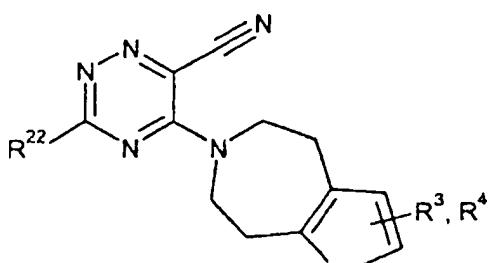
**[0029]** Die Substitution der Me-S-Gruppe in Verbindung I-2 durch gegebenenfalls substituierte N-Nukleophile

kann in Wasser, Ethanol, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, 1,2-Dimethoxyethan, vorzugsweise in Dioxan, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise 100 °C bis 160 °C durchgeführt werden.

**[0030]** Die Substitution der Me-S-Gruppe in Verbindung I-2 durch gegebenenfalls substituierte O-Nukleophile kann in einem inerten Lösungsmittel wie Ether, wie 1,2-Dimethoxyethan oder Dioxan, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 120 °C nach der Umwandlung des entsprechenden Alkohols zu einem Alkoholat unter Verwendung einer Base, wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid, durchgeführt werden.

**[0031]** Die Funktionalisierung der O- und N-Nukleophile kann ebenso als Schutzfunktion dienen. Daher sind Modifikationen an dem anderen Teil des R<sup>21</sup>-Substituenten möglich, beispielsweise die Entfernung einer N-Schutzgruppe, wie die tert-Butoxycarbonylgruppe, durch Verfahren, die in der Literatur dokumentiert sind.

**[0032]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel I-1 können ebenso durch Oxidation des Thioethers I-2 zu dem entsprechenden Sulfon gemäß bekannten Oxidationsverfahren, beispielsweise durch 3-Chlorperbenzoësäure in Dichlormethan, hergestellt werden, gefolgt von der Behandlung mit Thiolaten, Alkoholaten, Aminen oder einer wässrigen Base, wie beispielsweise Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, wodurch die Gruppe R<sup>21</sup>



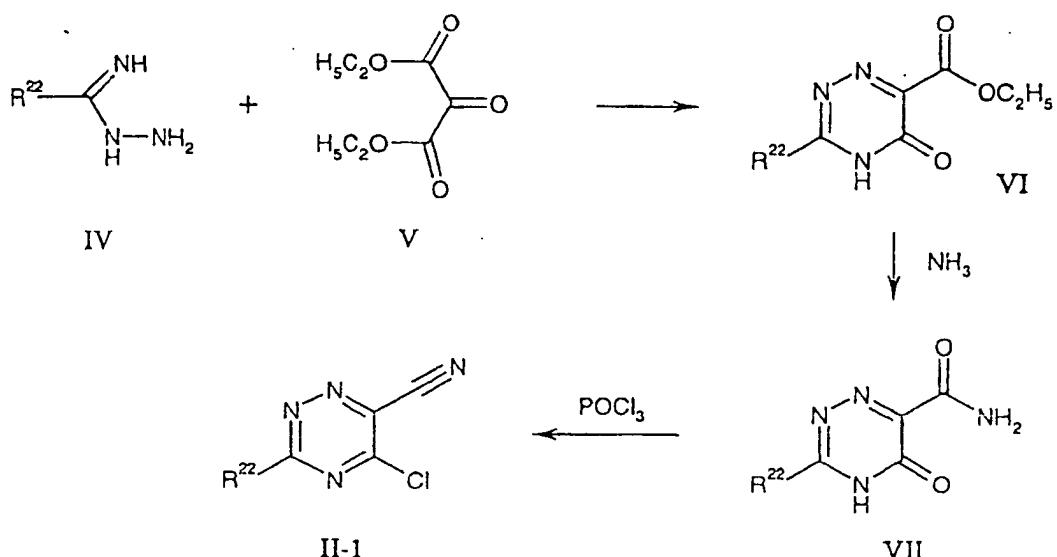
I-3

erhalten wurde.

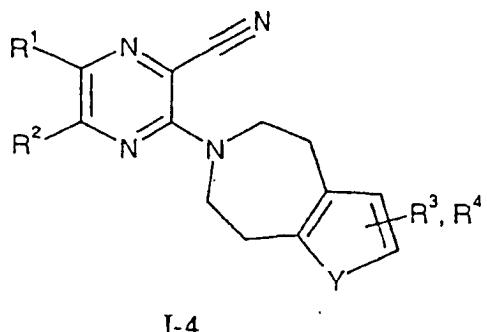
**[0033]** Die Verbindungen der allgemeinen Formel I-3, worin R<sup>22</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl darstellt, können durch die Umsetzung des Zwischenproduktes II-1 mit Tetrahydro-benzo- oder -thieno-azepin-Verbindungen III, beispielsweise 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[d]azepinhydrochlorid (J. Heterocycl. Chem. 1971, 8(5), 779 – 83), in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder Ethyl-diisopropylamin in Lösungsmitteln, wie N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Methylethylketon, Ethanol, Dioxan oder Tetrahydrofuran, bei Temperaturen zwischen 10 und 50 °C hergestellt werden.

**[0034]** Das Zwischenprodukt II-1 kann analog zu dem Verfahren, das in J. Org. Chem. 1972, 37(24), 3958 – 3960 beschrieben wird, ausgehend von der Kondensation der entsprechenden Amidrazone IV und Methyl- oder Ethyloxomalonat V synthetisiert werden, gefolgt von der Ammonolyse des Esters VI, und schließlich Dehydratation des Amids VII und Substitution der Hydroxygruppe durch Chlor (Schema 1).

Schema 1



**[0035]** Verbindungen der allgemeinen Formel

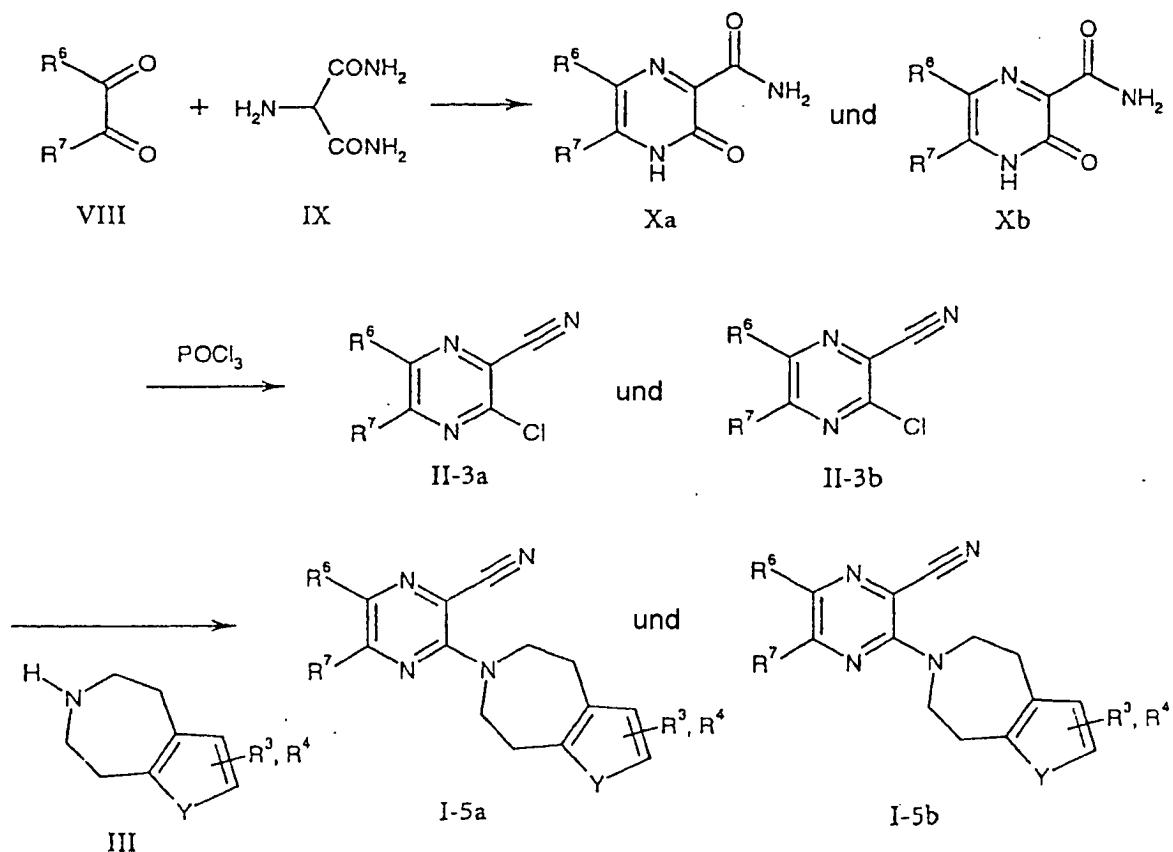


I-4

werden durch Verfahren hergestellt, wie in den Schemen 2, 3 und 4 gezeigt, und im folgenden beschrieben.

**[0036]** 1,2-Dicarbonyl-Verbindungen VIII, wobei R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> beide unabhängig voneinander Wasserstoff, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Niederalkyl oder Niederalkenyl darstellen, reagieren mit 2-Amino-malonsäurediamid IX, wie in J. Amer. Chem. Soc. 1949, 71, 78 – 81 beschrieben, entweder in Gegenwart einer wässrigen Base bei Temperaturen zwischen 0 °C und 60 °C oder in Abwesenheit einer Base in Lösungsmitteln, wie Wasser oder einem Alkohol bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 120 °C, um die zwei 3-Oxo-3,4-dihydro-pyrazin-2-carbonsäureamide Xa und Xb zu bilden. Die Behandlung von Xa und Xb entweder separat oder als ein Gemisch mit Phosphoroxychlorid und gegebenenfalls außerdem Phosphorpentachlorid in Gegenwart von Triethylamin oder Diethylanilin bei Temperaturen zwischen 40 °C und 120 °C ergibt 3-Chlor-pyrazin-2-carbonitrile II-3a und II-3b (Schema 2).

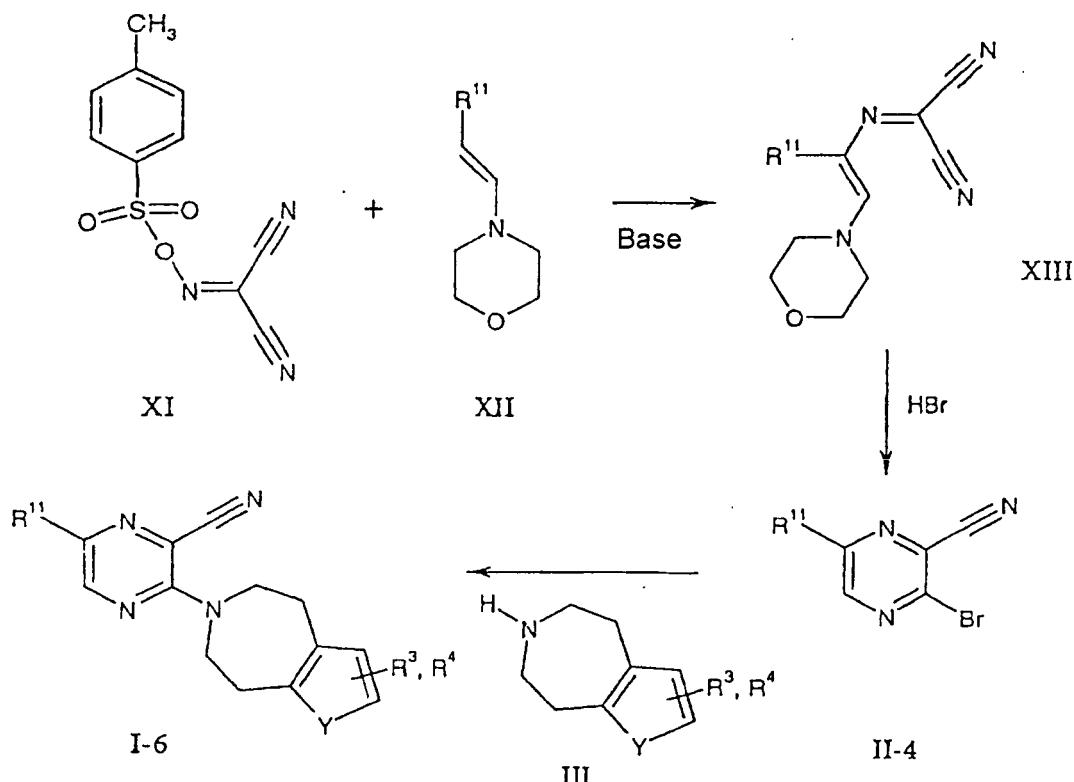
Schema 2



**[0037]** 3-Chlor-pyrazin-2-carbonitrite II-3a und II-3b reagieren entweder separat oder als ein Gemisch mit Tetrahydro-benzo- oder -thieno-azepin-Verbindungen III oder ihren Hydrochloriden in Lösungsmitteln, wie N,N-Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Dimethylsulfoxid in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat oder einem tertiären Amin wie Diisopropyl-ethylamin, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 80 °C, um die gewünschten 3-(Tetrahydro-benzo- oder -thieno-azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitrite I-5a und I-5b zu bilden, die durch bekannte Verfahren, wie Chromatographie oder Kristallisation getrennt werden können.

**[0038]** Bei einem alternativen Verfahren (Schema 3) werden Brompyrazinderivate der Formel II-4 durch Umsetzen von O-Tosylisotrosomalonenitril XI mit Morpholino-enaminen der Formel XII, wobei  $\text{R}^{11}$  Niederalkyl oder Niederalkenyl darstellt, in Gegenwart einer Base, wie Pyridin, Triethylamin oder Diisopropyl-ethylamin, in aprotischen Lösungsmitteln, wie Ether, Tetrahydrofuran oder N,N-Dimethylformamid, bei Temperaturen zwischen –20 °C und 60 °C hergestellt, um (Morpholino-alkenylimino)malononitrile XIII zu erhalten (Helv. Chim. Acta 1986, 49, 793 – 802). Die Behandlung der (Morpholino-alkenylimino)malononitrile XIII mit Bromwasserstoffsaure in Essigsäure zwischen Raumtemperatur und 80 °C löst eine Cyclisierungsreaktion aus, die zu Brompyrazinen II-4 führt (Helv. Chim. Acta 1990, 73, 1210 – 1214).

Schema 3

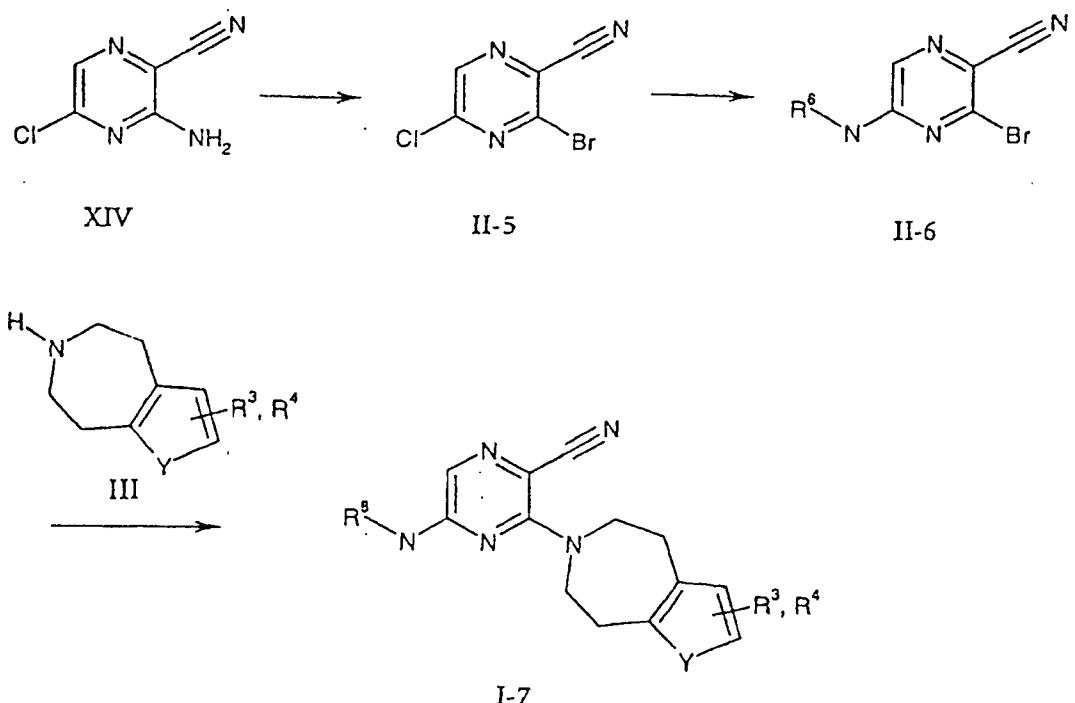


**[0039]** Brom-pyrazine II-4 reagieren mit Tetrahydro-benzo- oder -thieno-azepin-Verbindungen III oder ihren Hydrochloriden in Lösungsmitteln, wie N,N-Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Dimethylsulfoxid, in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat oder einem tertiären Amin, wie Diisopropyl-ethylamin, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 80 °C, um die gewünschten 3-(Tetrahydro-benzo- oder -thieno-azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitrile 1-6 zu erhalten.

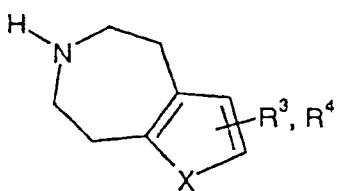
**[0040]** 3-(Tetrahydro-benzo- oder -thieno-azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitrile der Formel I-7 können gemäß Schema 4 hergestellt werden.

**[0041]** Die Diazotierung des 3-Amino-5-chlor-2-cyano-pyrazins XIV (J. Org. Chem. 1975, 40, 2341 – 2347) mit t-Butyl-nitrit in Lösungsmitteln, wie Acetonitril oder N,N-Dimethylformamid, in Gegenwart von Kupfer-(II)-bromid bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 95 °C ergibt das 3-Brom-5-chlor-2-cyano-pyrazin II-5. Das 3-Brom-5-chlor-2-cyano-pyrazin II-5 reagiert mit einem Äquivalent eines primären oder sekundären Amins zu zwei Produkten, in denen entweder das Chloratom oder das Bromatom in der Amineinheit ersetzt wird. Wenn die Reaktion mit einem primären Amin R<sup>8</sup>NH<sub>2</sub> in einem Lösungsmittel, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder Diisopropylethylamin, vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt wird, dann kann die Verbindung II-6 mit ausgetauschtem Chloratom mit günstiger Selektivität erhalten werden. Bei einer zweiten analogen Reaktion können Tetrahydro-benzo- oder -thieno-azepin-Verbindungen III oder ihre Hydrochloride dann mit II-6 in Lösungsmitteln, wie N,N-Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Aceton oder Dimethylsulfoxid, und in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat oder einem tertiären Amin, wie Diisopropyl-ethylamin, bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 80 °C umgesetzt werden, was die Verbindungen I-7 ergibt.

Schema 4

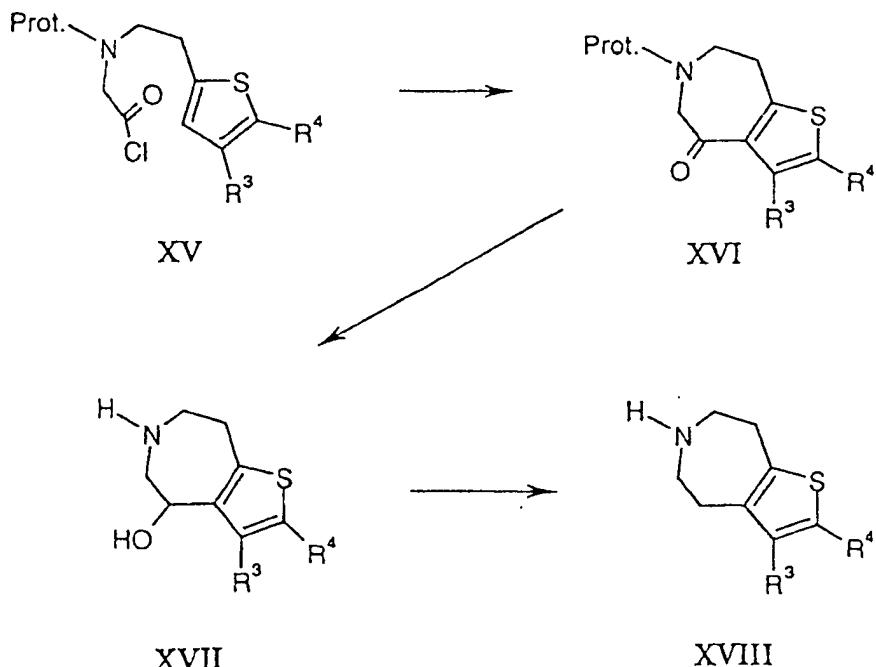


[0042] Gegebenenfalls substituierte 1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-Verbindungen III



werden hergestellt, wie in der europäischen Patentanmeldung EP 1 074 549 A2 (2001) beschrieben. Das 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-thieno[2,3-d]azepin mit  $R^3$  und  $R^4 = H$  ist bekannt (J. Heterocyclic Chem. 1985, 22, 1011). Analoge 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-thieno[2,3-d]azepin-Verbindungen, die Substituenten in dem Thiophenring tragen, können in naher Analogie, wie in Schema 5 dargestellt, hergestellt werden. Präkursorsäurechloride XV, die vorzugsweise eine Tosyloxyschutzfunktion an dem sekundären Stickstoffatom tragen, werden in einem inerten Lösungsmittel, wie 1,2-Dichlorethan, Dichlormethan oder Nitrobenzol, in Gegenwart eines Lewis-Säure-Katalysators, wie Aluminiumtrichlorid, Zinntrichlorid oder Phosphorpentachlorid, bei Temperaturen zwischen  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  und  $80\text{ }^\circ\text{C}$  cyclisiert, um die geschützten Ketone XVI zu erhalten. Hydroxythieno[2,3-d]azepine XVII können durch gleichzeitige Reduktion der Ketonfunktion und Entfernung der N-Tosyl-Schutzfunktion durch Behandlung mit Natrium-bis(methoxyethoxy)aluminium-hydrid in Toluol unter Rückfluß erhalten werden. Die Hydroxythieno[2,3-d]azepine XVII können außerdem zu 5,6,7,8-Tetrahydro-4H-thieno[2,3-d]azepinen XVI-II mit Zinn(II)-chlorid in Essigsäure in Gegenwart von Salzsäure bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und  $100\text{ }^\circ\text{C}$  reduziert werden.

Schema 5



**[0043]** Die Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I werden in den Beispielen 1 bis 15 ausführlicher beschrieben.

**[0044]** Die pharmazeutisch akzeptablen Salze können ohne weiteres gemäß den an sich bekannten Verfahren und unter Berücksichtigung der Beschaffenheit der Verbindung, die zu einem Salz umgewandelt werden soll, hergestellt werden. Anorganische oder organische Säuren, wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsaure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure oder Zitronensäure, Ameisensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen, sind zur Bildung von pharmazeutisch akzeptablen Salzen von basischen Verbindungen der Formel I geeignet. Die Verbindungen, die die Alkalimetalle oder Erdalkalimetalle, beispielsweise Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium oder dergleichen, basische Amine oder basische Aminosäuren enthalten, sind zur Bildung von pharmazeutisch akzeptablen Salzen von Säureverbindungen der Formel I geeignet.

**[0045]** Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze sind, wie bereits oben erwähnt, metabotrope Glutamatrezeptorantagonisten und sind deshalb bei der Behandlung oder Vorbeugung von Krankheiten, die durch metabotrope Glutamatrezeptorantagonisten vermittelt werden, nützlich. Die Verbindungen der Formel I können zur Behandlung oder Vorbeugung von akuten und/oder chronischen neurologischen Erkrankungen, wie Epilepsie, Schlaganfall, chronischen und akuten Schmerz, Psychose, Schizophrenie, Alzheimer-Krankheit, kognitive Erkrankungen, Gedächtnisverlust und Psychose verwendet werden. Andere behandelbare Indikationen sind die eingeschränkte Gehirnfunktion, verursacht durch Bypassoperationen oder Transplantate, schlechte Blutzufuhr zum Gehirn, Rückenmarkverletzungen, Kopfverletzungen, Hypoxie, verursacht durch Schwangerschaft, Herzstillstand und Hypoglykämie. Weitere behandelbare Indikationen sind Huntington-Chorea, ALS, Demenz, verursacht durch AIDS, Augenverletzungen, Retinopathie, idiopathischer Parkinsonismus oder Parkinsonismus, verursacht durch Medikamente sowie Zustände, die zu Glutamatfehlfunktionen führen, wie beispielsweise Muskelspasmus, Konvulsionen, Migräne, Harninkontinenz, Nikotinabhängigkeit, Psychosen, Opiumabhängigkeit, Angst, Erbrechen, Dyskinesie und Depression. Die Verbindungen sind insbesondere zur Behandlung von Schmerz und Migräne nützlich.

**[0046]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind mGluR-Antagonisten der Gruppe I. Ihre pharmakologische Aktivität wurde unter Verwendung des folgenden Verfahrens getestet:

#### Bindungsassay zur Charakterisierung der mGluR1-Antagonisteneigenschaften

**[0047]** Bindungsassay mit tritiertem 1-Ethyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,1,2-tritio-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidin-5-carbonitril (europäische Patentanmeldung EP 1 074 549 A2): HEK-293-Zellen wurden mit dem Ratten-mGluR1a-Rezeptor transitorisch transfiziert. Die Zellen wurden gesammelt und dreimal mit PBS gewaschen. Die Zellpellets wurden bei -80 °C eingefroren. Die Membranen wurden aus

HEK-293-Zellen, die mit dem Ratten-mGluR1a-Rezeptor transfektiert wurden, hergestellt und in den Bindungsexperimenten bei 10 µg Proteinen pro Assay nach der Resuspension in einem Bindungspuffer, HEPES NaOH 20 mM, pH = 7,4, verwendet. 1-Ethyl-2-methyl-6-oxo-4-(1,1,2-tritio-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-1,6-dihydro-pyrimidin-5-carbonitril (S.A 33,4 Ci/mmol) wurde bei 3 nM Endkonzentration verwendet. Die Inkubation mit variablen Konzentrationen von wirksamen Inhibitoren wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur durchgeführt, das Inkubationsprodukt wurde dann auf GF/B-Glasfaserfilter, der 1 Stunde in PEI 0,1 % vorinkubiert wurde, filtriert und dreimal mit 1 ml kaltem Bindungspuffer gewaschen. Die Radioaktivität, die auf dem Unifilter 96 erhalten wurde, wurde unter Verwendung eines Topcount-β-Zählers gezählt. Nach der Korrektur in bezug auf nicht-spezifisches Binden wurden die Daten normalisiert und der IC<sub>50</sub>-Wert unter Verwendung einer 4-Parameter-Logistikgleichung berechnet, die an die Inhibierungskurve angepaßt wurde.

**[0048]** Die bevorzugten Verbindungen weisen einen IC<sub>50</sub> zwischen 0,001 und 10,0 µmmol/l (B-IC<sub>50</sub>) auf.

**[0049]** In der nachstehenden Tabelle werden einige spezifische Aktivitätsdaten der bevorzugten Verbindungen gezeigt:

	Beispiel Nr.	B-IC <sub>50</sub> (µM)
3-(2-Methoxy-ethoxy)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril	1	3,0
3-Amino-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril	2	0,027
3-Dimethylamino-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril	3	1,38
3-(Cyclopropylmethyl-amino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril	4	0,005
3-(2-Hydroxy-ethylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril	5	0,031
(RS)-3-(2-Hydroxy-propylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril	6	0,027
3-Hydrazino-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril	7	0,37
{2-[6-cyano-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-3-ylamino]-ethyl}-carbaminsäuretert-butylester	8	0,027
3-(2-Pyridin-3-yl-ethylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril	9	0,029
6-Ethyl-5-methyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril	12	0,006
5-Ethyl-6-methyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril	12	0,103
3-(1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril	13	0,47
5-Methyl-6-phenyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril	14	0,045
5-(2-Hydroxy-ethylamino)-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril	15	0,5

**[0050]** Die Verbindungen der Formel I und pharmazeutisch akzeptable Salze davon können als Medikamente, beispielsweise in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden. Die pharmazeutischen Prä-

parate können oral, beispielsweise in Form von Tabletten, Tabletten in Hülleform, Dragees, harten und weichen Gelatinekapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen verabreicht werden. Jedoch kann die Verabreichung ebenso rektal, beispielsweise in Form von Zäpfchen, oder parenteral, beispielsweise in Form von Injektionslösungen durchgeführt werden.

**[0051]** Die Verbindungen der Formel I und pharmazeutisch akzeptable Salze davon können mit pharmazeutisch inertem, anorganischen oder organischen Trägern zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten verarbeitet werden. Laktose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinäure oder ihre Salze und dergleichen können verwendet werden, beispielsweise als Träger für Tabletten, Tabletten in Hülleform, Dragees und harte Gelatinekapseln. Geeignete Träger für weiche Gelatinekapseln sind beispielsweise Pflanzenöle, Wachse, Fette, halbfeste und flüssige Polyole und dergleichen; in Abhängigkeit der Beschaffenheit der aktiven Substanz werden normalerweise jedoch keine Träger in dem Fall von weichen Gelatinekapseln benötigt. Geeignete Träger zur Herstellung von Lösungen und Sirups sind beispielsweise Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose und dergleichen. Hilfsmittel, wie Alkohole, Polyole, Glycerol, Pflanzenöle und dergleichen, können für wässrige Injektionslösungen von wasserlöslichen Salzen der Verbindungen der Formel I verwendet werden, aber sind in der Regel nicht notwendig. Geeignete Träger für Zäpfchen sind beispielsweise natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbfeste oder flüssige Polyole und dergleichen.

**[0052]** Außerdem können die pharmazeutischen Präparate Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisatoren, Benetzungsmittel, Emulgatoren, Süßungsmittel, Farbstoffe, Aromastoffe, Salze zum Verändern des osmotischen Drucks, Puffer, Maskierungsmittel oder Antioxidationsmittel enthalten. Sie können ebenso noch andere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten.

**[0053]** Wie zuvor erwähnt, sind Medikamente, enthaltend eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz davon und einen therapeutisch inerten Trägerstoff, ebenso ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung, wie es ein Verfahren zur Herstellung solcher Medikamente ist, welches das Bringen von einer oder mehreren Verbindungen der Formel I oder pharmazeutisch akzeptablen Salzen davon und, wenn gewünscht, einer oder mehreren anderen therapeutisch wertvollen Substanzen in eine galenische Dosierungsform zusammen mit ein oder mehreren therapeutisch inerten Trägern ist.

**[0054]** Die Dosierung kann innerhalb breiter Grenzen variieren und wird natürlich an die einzelnen Erfordernisse in jedem speziellen Fall angepaßt. Im allgemeinen liegt die wirksame Dosierung zur oralen oder parenteralen Verabreichung zwischen 0,01 und 20 mg/kg/Tag, wobei eine Dosierung von 0,1 bis 10 mg/kg/Tag für all die beschriebenen Indikationen bevorzugt ist. Die tägliche Dosis für einen Erwachsenen, der 70 kg wiegt, liegt folglich zwischen 0,7 und 1400 mg pro Tag, vorzugsweise zwischen 7 und 700 mg pro Tag.

**[0055]** Schließlich ist, wie zuvor erwähnt, die Verwendung der Verbindungen der Formel I und der pharmazeutisch akzeptablen Salze davon zur Herstellung von Medikamenten, insbesondere zur Kontrolle oder Vorbeugung von akuten und/oder chronischen neurologischen Erkrankungen der zuvor genannten Art, ebenso ein Gegenstand der Erfindung.

**[0056]** Die folgenden Beispiele werden zu Illustrationszwecken bereitgestellt. Sie sollten nicht als Einschränkung des Umfangs der Erfindung betrachtet werden, sondern sollen nur Vertreter davon sein.

#### Beispiel 1

3-(2-Methoxy-ethoxy)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril

a) 5-Chlor-3-methylsulfanyl-[1,2,4]triazin-6-carbonitril

**[0057]** Eine Lösung aus 500 mg (2,7 mmol) 3-Methylsulfanyl-5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]triazin-6-carbonsäureamid (J. J. Huang, J. Org. Chem. 1985, 50, 2293 – 2298; H. Wang et al., Hua Hsueh Hsueh Pao 1964, 30(2), 183 – 192; CA Bd. 61, 8311b) in 38 ml (408 mmol) Phosphoroxychlorid wurde unter Rückfluß während 1,5 h erhitzt. Nach dem Abkühlen des dunkelbraunen Reaktionsgemisches wurde der Überschuß an Phosphoroxychlorid unter reduziertem Druck eingedampft. Um die Reste von Phosphoroxychlorid zu zerstören und um das Reaktionsgemisch zu neutralisieren, wurde der resultierende rotbraune ölige Rest in 15 ml Toluol gelöst und die Lösung zu einer eiskalten, gesättigten wässrigen Lösung aus Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Die organische Phase wurde mit 100 ml Dichlormethan verdünnt, von der wässrigen Phase abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Das resultierende 5-Chlor-3-methylsulfanyl-[1,2,4]triazin-6-carbonitril wurde als ein braunes Öl erhalten und wurde in den folgenden Reaktionen ohne

weitere Reinigung verwendet.

b) 3-Methylsulfanyl-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril

**[0058]** Eine Lösung aus 395 mg (2,7 mmol) 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepinhydrochlorid [J. Heterocycl. Chem. 1971, 8(5), 779 – 83] in 5 ml Ethanol wurde bei Raumtemperatur mit 0,92 ml (5,4 mmol) Huenig-Base und darauf mit einer Lösung aus 501 mg (2,7 mmol) rohem 5-Chlor-3-methylsulfanyl-[1,2,4]triazin-6-carbonitril in 5 ml Ethanol behandelt. Das dunkelbraune Reaktionsgemisch wurde während 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Für die Aufarbeitung wurde das Produkt, das teilweise in reiner Form ausfiel, filtriert und die resultierende Mutterlauge unter reduziertem Druck eingedampft. Der Rest wurde auf Kieselgel mit einem 2 : 1-Gemisch V/V (Volumen/Volumen) aus Hexan und Ethylacetat als Elutionsmittel chromatographiert. Insgesamt wurden 470 mg (58,5 % der Theorie) 3-Methylsulfanyl-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril in der Form eines beigen Pulvers erhalten; MS: 298 ( $M+H^+$ )<sup>+</sup>.

c) 3-(2-Methoxy-ethoxy)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril

**[0059]** Unter einer Argonatmosphäre bei 0 °C wurde eine Lösung aus 25,6 mg (0,34 mmol) 2-Methoxyethanol in 2 ml Tetrahydrofuran mit 15 mg (0,34 mmol) Natriumhydrid (55 % Dispersion in raffinierten Öl) behandelt und während 15 min gerührt. Zu diesem Gemisch wurde eine Lösung aus 100 mg (0,34 mmol) 3-Methylsulfanyl-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril in 3 ml Tetrahydrofuran zugegeben und das Röhren für 18 h bei 40 °C fortgesetzt. Die gelbe Lösung wurde unter reduziertem Druck eingedampft und der Rest (141 mg) wurde auf Kieselgel mit einem 99 : 1-Gemisch V/V aus Dichlormethan und Methanol als Elutionsmittel chromatographiert. Dadurch wurden 10 mg (9 % der Theorie) 3-(2-Methoxy-ethoxy)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril als hellgelber Feststoff erhalten; MS: 326 ( $M+H^+$ )<sup>+</sup>

### Beispiel 2

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

**[0060]** Eine Dispersion aus 200 mg (0,67 mmol) 3-Methylsulfanyl-5-(1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril, die gemäß dem in Beispiel 1b beschriebenen Verfahren erhalten wurde, und 1,0 ml Ammoniumhydroxid (1,34 M) wurde unter Rühren in einem Bombenrohr bei 140 °C über Nacht erhitzt. Um die Reaktion zu beenden wurde weitere 1,0 ml Ammoniumhydroxid (1,34 M) zugegeben. Das Erhitzen wurde unter den zuvor genannten Bedingungen für 18 h fortgesetzt. Die klare Lösung wurde unter reduziertem Druck eingedampft und der Rest wurde auf Kieselgel mit einem 95 : 5-Gemisch V/V aus Dichlormethan und Methanol als Elutionsmittel chromatographiert. Es wurden 40 mg (22 % der Theorie) 3-Amino-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril als hellgelber Feststoff erhalten; MS: 267 ( $M+H^+$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 3

3-Dimethylamino-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril

**[0061]** In einer analogen Verfahrensweise, wie in Beispiel 2 beschrieben, ergab die Reaktion von 3-Methylsulfanyl-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril mit Dimethylamin (33%ige Lösung in absolutem Ethanol) in einem Bombenrohr bei 110 °C 3-Dimethylamino-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril als hellbraunen amorphen Feststoff; MS: 295 ( $M+H^+$ )<sup>+</sup>.

### Beispiel 4

3-(Cyclopropylmethyl-amino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril

**[0062]** Ein Gemisch aus 150 mg (0,50 mmol) 3-Methylsulfanyl-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril, wie in Beispiel 1b hergestellt, und 74 mg (1,0 mmol) Aminomethyl-cyclopropan in 5 ml Dioxan wurde bei 120 °C über Nacht gerührt. Die Lösung wurde unter reduziertem Druck eingedampft und der Rest wurde auf Kieselgel mit einem 98 : 2-Gemisch V/V aus Dichlormethan und Methanol als Elutionsmittel chromatographiert. Es wurden 57 mg (35 % der Theorie) 3-(Cyclopropylmethylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril als weißer Feststoff erhalten; MS: 321 ( $M+H^+$ )<sup>+</sup>.

## Beispiel 5

3-(2-Hydroxy-ethylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril

**[0063]** Analog zu der Verfahrensweise, die in Beispiel 4 beschrieben wurde, wurde 3-Methylsulfanyl-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril mit Ethanolamin in Dioxan bei 140 °C über Nacht umgesetzt, wodurch 3-(2-Hydroxy-ethylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril als hellgelber Feststoff erhalten wurde; MS: 311 (M+H)<sup>+</sup>.

## Beispiel 6

(RS)-3-(2-Hydroxypropylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril

**[0064]** Analog zu der Verfahrensweise, die in Beispiel 4 beschrieben wurde, wurde 3-Methylsulfanyl-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril mit (RS)-1-Amino-2-propanol in Dioxan bei 120 °C über Nacht umgesetzt, wodurch (RS)-3-(2-Hydroxy-propylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril als weißer Feststoff erhalten wurde; MS: 325 (M+H)<sup>+</sup>.

## Beispiel 7

3-Hydrazino-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril

**[0065]** Analog zu der Verfahrensweise, die in Beispiel 4 beschrieben wurde, wurde 3-Methylsulfanyl-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril mit Hydrazinhydrat in Dioxan bei 140 °C während 3 Stunden umgesetzt, wodurch 3-Hydrazino-5-(1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril als gelbes amorphes Pulver erhalten wurde; MS: 282 (M+H)<sup>+</sup>.

## Beispiel 8

{2-[6-Cyano-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-3-ylamino]-ethyl}carbaminsäuretertbutylester

**[0066]** Analog zu der Verfahrensweise, die in Beispiel 4 beschrieben wurde, wurde 3-Methylsulfanyl-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril mit (2-Aminoethyl)-carbaminsäure-tert-butylester in Dioxan bei 120 °C über Nacht umgesetzt, wodurch {2-[6-Cyano-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-3-ylamino]-ethyl}-carbaminsäuretert-butylester als weißer Feststoff erhalten wurde; MS: 410 (M+H)<sup>+</sup>.

## Beispiel 9

3-(2-Pyridin-3-yl-ethylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril

**[0067]** Eine Lösung aus 120 mg (0,40 mmol) 3-Methylsulfanyl-5-(1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril in 5 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur mit 109 mg (0,44 mmol) 3-Chlorperbenzoësäure (70 %) behandelt. Nach 2 Stunden wurde das Reaktionsgemisch unter reduziertem Druck eingedampft und ohne Aufarbeitung und Charakterisierung wurde das resultierende rohe 3-Methansulfonyl-5-(1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril direkt mit einer Lösung aus 108 mg (0,88 mmol) 3-(2-Aminoethyl)pyridin in 10 ml Dioxan behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei 80 °C über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann unter reduziertem Druck eingedampft und der erhaltene Rest direkt auf Kieselgel mit einem 95 : 5 : 0,1-Gemisch V/V/V aus Dichlormethan, Methanol und Ammoniumhydroxid als Elutionsmittel chromatographiert. Es wurden 55 mg (37 % der Theorie) 3-(2-Pyridin-3-yl-ethylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril als weißer amorpher Feststoff erhalten; MS: 372 (M+H)<sup>+</sup>.

## Beispiel 10

3-Hydroxy-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril

**[0068]** Eine Lösung aus 200 mg (0,67 mmol) 3-Methylsulfanyl-5-(1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril in 10 ml Dichlormethan wurde auf 0 °C abgekühlt und mit 332 mg (1,35

mmol) 3-Chlorperbenzoësäure (70 %) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Für die Aufarbeitung wurde das Reaktionsgemisch mit 10 ml Dichlormethan verdünnt und zweimal mit 10 ml einer gesättigten Lösung aus Natriumhydrogencarbonat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Der resultierende Rest, 170 mg eines gelben Pulvers, wurde durch Chromatographie auf Kieselgel mit einem 98 : 2-Gemisch aus Dichlormethan und Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Es wurden 154 mg (86 % der Theorie) 3-Hydroxy-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl-[1,2,4]triazin-6-carbonitril als gelblicher Feststoff erhalten; MS: 266 (M-H)<sup>+</sup>.

#### Beispiel 11

3-(2-Amino-ethylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril-trifluor-acetat

**[0069]** Zu einer Lösung aus 60 mg (0,15 mmol) {2-[6-Cyano-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-3-ylamino]-ethyl}-carbaminsäuretert-butylester, wie in Beispiel 8 hergestellt, in 2 ml Dichlormethan wurden 0,2 ml Trifluoressigsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für eine Stunde gerührt und dann unter reduziertem Druck eingedampft. Der Feststoffrest wurde in Ether dispergiert. Der resultierende Feststoff wurde filtriert und ergab 30 mg (47 % der Theorie) 3-(2-Amino-ethylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril-trifluor-acetat als grauweißen Feststoff; MS: 310 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Beispiel 12

12-1) 5-Ethyl-6-methyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril und

12-2) 6-Ethyl-5-methyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril

a) 5-Ethyl-6-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-pyrazin-2-carbonsäureamid und 6-Ethyl-5-methyl-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-carbonsäureamid

**[0070]** Eine Lösung aus 8,32 g (80,61 mmol) 2-Amino-malonsäurediamid und 9,75 g (83,26 mmol) 2,3-Pentandion in 60 ml Wasser wurde unter Rückfluß für 18 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die gebildeten Kristalle durch Filtration gesammelt und im Vakuum getrocknet. Es wurden daher 9,52 g (52,54 mmol, 65,2 % der Theorie) eines 3 : 2- oder eines 2 : 3-Gemisches aus 6-Ethyl-5-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-pyrazin-2-carbonsäureamid und 5-Ethyl-6-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-pyrazin-2-carbonsäureamid als gelber Feststoff erhalten; MS: 181 (M)<sup>+</sup>.

b) 3-Chlor-6-ethyl-5-methyl-pyrazin-2-carbonitril und 3-Chlor-5-ethyl-6-methyl-pyrazin-2-carbonitril (1 : 1-Gemisch aus zwei Isomeren)

**[0071]** 1,81 g (10,0 mmol) des 3 : 2- oder 2 : 3-Gemisches aus 6-Ethyl-5-methyl-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-carbonsäureamid und 5-Ethyl-6-methyl-3-oxo-3,4-dihydro-pyrazin-2-carbonsäureamid wurden in 4,2 ml (30 mmol) Triethylamin suspendiert. Dann wurden 30 ml Phosphoroxychlorid langsam zwischen 0 °C und 5 °C zugegeben und das Reaktionsgemisch unter Rückfluß für 3 Stunden erhitzt. Es wurde dann auf 20 °C abgekühlt, 5,3 g (25 mmol) Phosphorpentachlorid wurden zugegeben und das Reaktionsgemisch erneut unter Rückfluß für 3 Stunden erhitzt. Es wurde dann zu Wasser zugegeben, während die Temperatur von 20 °C bis 25 °C gehalten wurde. Die wässrige Phase wurde anschließend fünfmal mit 100 ml Ether extrahiert und die vereinigten Etherphasen mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Der gebildete Rest wurde auf Kieselgel unter Verwendung eines 1 : 1-Gemisches V/V aus Dichlormethan und Hexan als Elutionsmittel chromatographiert, wodurch 1,0 g (5,5 mmol, 55 % der Theorie) eines 1 : 1-Gemisches aus 3-Chlor-6-ethyl-5-methyl-pyrazin-2-carbonitril und 3-Chlor-5-ethyl-6-methyl-pyrazin-2-carbonitril in Form eines orange-roten Öls erhalten wurden; MS: 181 (M)<sup>+</sup>.

c) 5-Ethyl-6-methyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril und 6-Ethyl-5-methyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril

**[0072]** Eine Lösung aus 0,300 g (1,65 mmol) des 1 : 1-Gemisches aus 3-Chlor-6-ethyl-5-methylpyrazin-2-carbonitril und 3-Chlor-5-ethyl-6-methyl-pyrazin-2-carbonitril, 0,395 g (1,30 mmol) 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[d]azepinhydrochlorid (J. Heterocycl. Chem. 1971, 8(5), 779 – 83) und 0,566 g (2,60 mmol) N-Ethyldiisopro-

pylamin in 1,0 ml N,N-Dimethylformamid wurde bei Raumtemperatur für 60 Stunden und dann bei 60 °C für 18 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend in 50 ml eines Eis/Wasser-Gemisches gegossen und dreimal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Der gebildete Rest wurde dann auf Kieselgel unter Verwendung von Dichlormethan als Elutionsmittel chromatographiert, wodurch 0,086 g (0,29 mmol, 18 % der Theorie) 6-Ethyl-methyl-3-(1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril als gelblicher Feststoff nach der Kristallisation aus Dichlormethan/Pentan; MS: 293 (M+H)<sup>+</sup>; und 0,074 g (0,25 mmol, 15 % der Theorie) 5-Ethyl-6-methyl-3-(1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril als gelblicher Feststoff; MS: 293 (M+H)<sup>+</sup>; erhalten wurden.

### Beispiel 13

3-(1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril

**[0073]** Analog zu der Verfahrensweise, die in Beispiel 12 beschrieben wurde, wurde 2-Chlor-3-cyanopyrazin (J. Chem.Soc., Perkin Trans. I 1991, 1 t, 2877 – 81) mit 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[d]azepinhydrochlorid (J. Heterocycl. Chem. 1971, 8(5), 779 – 83) und N-Ethyldiisopropylamin in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur, gefolgt von 60 °C behandelt, wodurch 3-(1,2,4,5-Tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril als hellgelber Feststoff erhalten wurde; MS: 251 (M+H)<sup>+</sup>.

### Beispiel 14

5-Methyl-6-phenyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]-pyrazin-2-carbonitril

**[0074]** Analog zu der Verfahrensweise, die in Beispiel 12 beschrieben wurde, wurden 1-Phenyl-1,2-propan-dion und 2-Aminomalonamid in einer wässrigen Lösung erhitzt, wodurch 5-Methyl-3-oxo-6-phenyl-3,4-dihydro-pyrazin-2-carbonsäureamid erhalten wurden. Dann wurde das 5-Methyl-3-oxo-6-phenyl-3,4-dihydro-pyrazin-2-carbonsäureamid mit Triethylamin und Phosphorpentachlorid in Phosphoroxychlorid unter Rückfluß behandelt, wodurch 3-Chlor-5-methyl-6-phenyl-pyrazin-2-carbonitril erhalten wurde. Das 3-Chlor-5-methyl-6-phenyl-pyrazin-2-carbonitril wurde schließlich mit 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[d]azepinhydrochlorid (J.Heterocycl. Chem. 1971, 8(5), 779 – 83) und N-Ethyldiisopropylamin in N,N-Dimethylformamid bei Raumtemperatur behandelt, wodurch 5-Methyl-6-phenyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril als gelber amorpher Feststoff erhalten wurde; MS: 341 (M+H)<sup>+</sup>.

### Beispiel 15

5-(2-Hydroxy-ethylamino)-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril a)  
3-Brom-5-chlor-pyrazin-2-carbonitril

**[0075]** Eine Lösung aus 0,309 g (2,00 mmol) 3-Amino-5-chlor-pyrazin-2-carbonitril (J. Org. Chem. 1975, 40, 2341 – 2347) in 5,0 ml Acetonitril wurde langsam bei einer Temperatur von 65 °C zu einer Suspension aus 0,903 g (4,0 mmol) Kupfer(II)bromid und 0,344 g (3,0 mmol) tert-Butylnitrit in 20,0 ml Acetonitril zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei 65 °C für 1 Stunde gerührt, dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wurde anschließend in 50 ml eines Eis/Wasser-Gemisches gegossen und dreimal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Der gebildete Rest wurde auf Kieselgel mit einem 4 : 1- bis 0 : 10-Gradienten V/V aus Hexan und Dichlormethan als Elutionsmittel chromatographiert, wodurch 0,333 g (1,53 mmol, 76,2 % der Theorie) 3-Brom-5-chlor-pyrazin-2-carbonitril als hellgelber amorpher Feststoff erhalten wurden; MS: 218 (M)<sup>+</sup>.

b) 3-Brom-5-(2-hydroxy-ethylamino)-pyrazin-2-carbonitril

**[0076]** 0,061 g (1,00 mmol) Ethanolamin wurden langsam bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus 0,218 g (1,0 mmol) 3-Brom-5-chlor-pyrazin-2-carbonitril und 0,264 g (2,0 mmol) N-Ethyldiisopropylamin in 15,0 ml Dioxan zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 18 Stunden gerührt. Es wurde anschließend in 50 ml eines Eis/Wasser/Natriumhydrogencarbonat-Gemisches gegossen und dreimal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Der gebildete Rest wurde auf Kieselgel mit einem 100 : 0- bis 95 : 5-Gradienten V/V aus Dichlormethan und Methanol als Elutionsmittel chromatographiert, wodurch 0,131 g (0,539 mmol, 53,9 % der Theorie) 3-Brom-5-(2-hydroxyethylamino)-pyrazin-2-carbonitril als gelber amorpher Feststoff erhalten wurden; MS: 243 (M)<sup>+</sup>.

c) 5-(2-Hydroxy-ethylamino)-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril

**[0077]** 0,415 g (3,00 mmol) Kaliumcarbonat wurden langsam bei Raumtemperatur zu einer Lösung aus 0,243 g (1,0 mmol) 3-Brom-5-(2-hydroxy-ethylamino)-pyrazin-2-carbonitril und 0,220 g (1,2 mmol) 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-benzo[d]azepinhydrochlorid (J. Heterocycl. Chem. 1971, 8(5), 779 – 83) in 10,0 ml N,N-Dimethylformamid zugegeben.

**[0078]** Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur für 64 Stunden und bei 80 °C für 5 Stunden gerührt. Es wurde anschließend in 50 ml eines Eis/Wasser-Gemisches gegossen und dreimal mit 50 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethanphasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck eingedampft. Der gebildete Rest wurde auf Kieselgel mit einem 9 : 1- bis 0 : 10-Gradienten V/V aus Hexan und Ethylacetat als Elutionsmittel chromatographiert, wodurch 0,308 g (1,0 mmol, 100 % der Theorie) 5-(2-Hydroxy-ethylamino)-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril als hellgelber amorpher Feststoff erhalten wurden; MS: 310 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Beispiel A

**[0079]** Tabletten der folgenden Zusammensetzung werden in einer konventionellen Weise hergestellt:

	mg/Tablette
Wirkstoff	100
Pulverisierte Laktose	95
Weiße Maisstärke	35
Polyvinylpyrrolidon	g
Na-Carboxymethylstärke	10
Magnesiumstearat	2
	Tablettengewicht 250

#### Beispiel B

**[0080]** Tabletten der folgenden Zusammensetzung werden in einer konventionellen Weise hergestellt:

	mg/Tablette
Wirkstoff	200
Pulverisierte Laktose	100
Weiße Maisstärke	64
Polyvinylpyrrolidon	12
Na-Carboxymethylstärke	20
Magnesiumstearat	4
	Tablettengewicht 400

#### Beispiel C

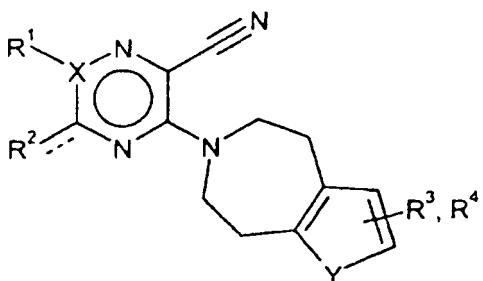
**[0081]** Kapseln der folgenden Zusammensetzung werden hergestellt:

	mg/Kapsel
Wirkstoff	50
Kristalline Laktose	60
Mikrokristalline Cellulose	34
Talk	5
Magnesiumstearat	1
	Kapselfüllgewicht 150

**[0082]** Der Wirkstoff mit einer geeigneten Teilchengröße, die kristalline Laktose und die mikrokristalline Cellulose werden homogen miteinander gemischt, gesiebt und danach werden Talk und Magnesiumstearat beigemischt. Das Endgemisch wird in harte Gelatinekapseln von geeigneter Größe gefüllt.

#### Patentansprüche

##### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel



I

,

worin

$R^1$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_7$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_7$ -Alkenyl oder unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl, das in meta- oder para-Stellungen mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $C_1$ - $C_7$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_7$ -Alkoxy oder Halogen substituiert ist, darstellt oder nicht vorhanden ist, wenn  $X$  -N= oder =N- ist;  
 $R^2$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_7$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_7$ -Alkenyl, =O, -S- $C_1$ - $C_7$ -Alkyl, -SO<sub>2</sub>- $C_1$ - $C_7$ -Alkyl oder -OR, -O(CHR)<sub>m+1</sub>-OR, -NR<sub>2</sub>, -NH-NR<sub>2</sub>, -N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-OR, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>-Pyridino, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>(CR<sub>2</sub>)-NR<sub>2</sub> oder -N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-NH-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl darstellt;  
m 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

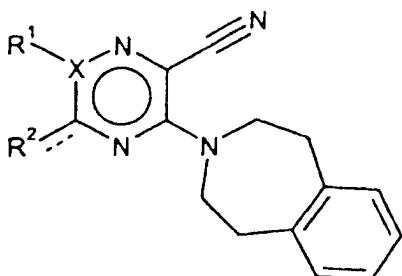
n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

R unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_7$ -Alkyl oder  $C_2$ - $C_7$ -Alkenyl darstellt, wenn mehr als ein R vorhanden ist; $X$  -N=, =N-, >C= oder =C< darstellt und

die gepunktete Linie eine Bindung sein kann;

$Y$  -CH=CH-, -CH=CR<sup>3</sup>-, -CR<sup>3</sup>=CH-, -CR<sup>3</sup>=CR<sup>4</sup>- oder S darstellt; und  $R^3$ ,  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_7$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_7$ -Alkoxy oder Halogen darstellen, mit dem Vorbehalt, daß, wenn  $Y$  eine Vinylengruppe darstellt, nur eine Gruppe  $R^3$  und eine Gruppe  $R^4$  in dem ganzen Benzenring vorhanden sein kann; ebenso wie deren pharmazeutisch akzeptable Salze.

## 2. Verbindungen nach Anspruch 1 mit der allgemeinen Formel



I-A

worin

$R^1$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_7$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_7$ -Alkenyl oder unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl, das in meta- oder para-Stellungen mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus  $C_1$ - $C_7$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_7$ -Alkoxy oder Halogen substituiert ist, darstellt oder nicht vorhanden ist, wenn  $X$  -N= oder =N- ist;  
 $R^2$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_7$ -Alkyl,  $C_2$ - $C_7$ -Alkenyl, =O, -S- $C_1$ - $C_7$ -Alkyl, -SO<sub>2</sub>- $C_1$ - $C_7$ -Alkyl oder -OR, -O(CHR)<sub>m+1</sub>-OR, -NR<sub>2</sub>, -NH-NR<sub>2</sub>, -N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-OR, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>-Pyridino, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>(CR<sub>2</sub>)-NR, oder -N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-NH-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl darstellt;  
m 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 ist;

n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5 ist;

R unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_7$ -Alkyl oder  $C_2$ - $C_7$ -Alkenyl darstellt, wenn mehr als ein R vorhanden ist; $X$  -N=, =N-, >C= oder =C< darstellt und

die gepunktete Linie eine Bindung sein kann;

ebenso wie deren pharmazeutisch akzeptable Salze.

3. Verbindungen der Formel I-A nach Anspruch 2, wobei  $R^1$  nicht vorhanden ist und  $X$  -N= oder =N- ist.4. Verbindungen der Formel I-A nach den Ansprüchen 2 und 3, wobei  $R^2$  -NR<sub>2</sub>, -NH-NR<sub>2</sub>,

-N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-OR, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>-Pyridino, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>(CR<sub>2</sub>)-NR<sub>2</sub> oder -N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-NH-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl darstellt.

5. Verbindungen der Formel I-A nach Anspruch 4, wobei die Verbindungen aus der Gruppe, bestehend aus 3-Amino-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril, 3-Hydrazino-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril oder {2-[6-Cyano-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-3-ylamino]-ethyl}-carbamidsäure-tert-butylester ausgewählt ist.

6. Verbindungen der Formel I-A nach den Ansprüchen 2 und 3, wobei R<sup>2</sup> -N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-OR, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>-Pyridino oder-N(R)(CHR)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl darstellt.

7. Verbindungen der Formel I-A nach Anspruch 6, die aus der Gruppe, bestehend aus 3-(Cyclopropylmethyl-amino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril, 3-(2-Hydroxy-ethylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril, (RS)-3-(2-Hydroxy-propylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril oder 3-(2-Pyridin-3-yl-ethylamino)-5-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-[1,2,4]triazin-6-carbonitril ausgewählt sind.

8. Verbindungen der Formel I-A nach Anspruch 2, wobei X >C= oder =C< darstellt.

9. Verbindungen der Formel I-A nach den Ansprüchen 2 und 8, wobei R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl sind.

10. Verbindungen der Formel I-A nach Anspruch 9, wobei die Verbindungen aus der Gruppe, bestehend aus 5-Ethyl-6-methyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril oder 6-Ethyl-5-methyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril ausgewählt sind.

11. Verbindungen der Formel I-A nach den Ansprüchen 2 und 8, wobei R<sup>1</sup> Ethyl darstellt.

12. Verbindungen der Formel I-A nach den Ansprüchen 2 und 8, wobei R<sup>1</sup> unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl, das in den meta- oder para-Stellungen mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkoxy oder Halogen, substituiert ist, darstellt.

13. Verbindung der Formel I-A nach Anspruch 12, wobei die Verbindung 5-Methyl-6-phenyl-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril ist.

14. Verbindungen der Formel I-A nach den Ansprüchen 2 und 8, wobei R<sup>2</sup>-N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-OR darstellt, wobei R unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl oder C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkenyl darstellt.

15. Verbindungen der Formel I-A nach Anspruch 14, wobei die Verbindung 5-(2-Hydroxy-ethylamino)-3-(1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepin-3-yl)-pyrazin-2-carbonitril ist.

16. Verbindungen der Formel I nach den Ansprüchen 1 bis 15 sowie deren pharmazeutisch akzeptable Salze zur Verwendung bei der Bekämpfung oder Vorbeugung von akuten und/oder chronischen neurologischen Erkrankungen.

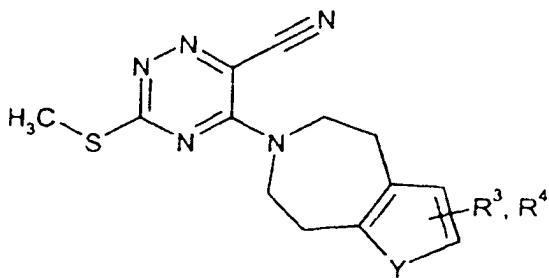
17. Medikament, umfassend eine Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 15 sowie deren pharmazeutisch akzeptable Salze und pharmazeutisch akzeptable Trägerstoffe.

18. Medikament nach Anspruch 17 zur Bekämpfung oder Vorbeugung von Erkrankungen, die durch metabotrope Glutamatrezeptor-Antagonisten übertragen werden, wie akute und/oder chronische neurologische Erkrankungen.

19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 15 sowie deren pharmazeutisch akzeptablen Salzen zur Herstellung von Medikamenten zur Bekämpfung oder Vorbeugung von Erkrankungen, die durch metabotrope Glutamatrezeptor-Antagonisten übertragen werden.

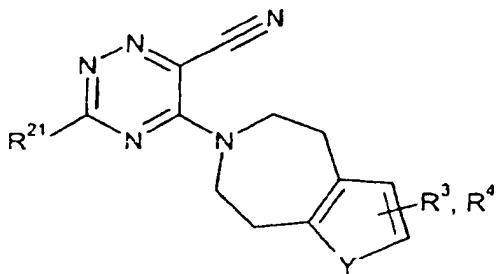
20. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 15 sowie deren pharmazeutisch akzeptablen Salzen zur Herstellung von Medikamenten zur Bekämpfung oder Vorbeugung von akuten und/oder chronischen neurologischen Erkrankungen.

21. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 15 sowie deren pharmazeutisch akzeptablen Salzen, wobei das Verfahren  
a) die Umsetzung einer Verbindung der Formel



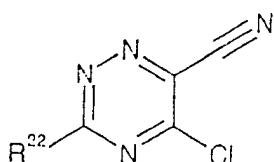
I-2

mit Nukleophilen, um eine Verbindung der Formel



I-1

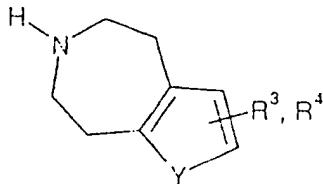
zu erhalten, worin  $R^{21}$  -OR, -O(CHR)<sub>m+1</sub>-OR, -NR<sub>2</sub>, -NH-NR<sub>2</sub>, -N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-OR, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>-Pyridino, -N(R)(CHR)<sub>n</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Cycloalkyl, -N(R)(CHR)<sub>m</sub>(CR<sub>2</sub>)-NR<sub>2</sub> oder -N(R)(CHR)<sub>m+1</sub>-NH-C(O)-O-C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>-Alky- wie zuvor definiert darstellt;  
und, sofern gewünscht,  
die Umwandlung einer funktionellen Gruppe von  $R^{21}$  in einer Verbindung der Formel I-1 zu einer anderen funktionellen Gruppe, um eine andere Verbindung der Formel I-1 zu erhalten,  
und, sofern gewünscht,  
die Umwandlung einer Verbindung der Formel I-1 zu einem pharmazeutisch akzeptablen Salz; oder  
b) die Umsetzung einer Verbindung der Formel



II-1

,

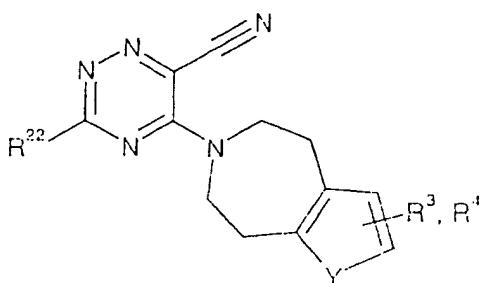
worin  $R^{22}$  Alkyl darstellt, mit der Verbindung der Formel



III

,

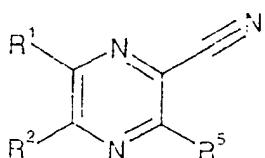
um eine Verbindung der Formel



I-3

zu erhalten, und, sofern gewünscht, die Umwandlung einer Verbindung der Formel I-3 zu einem pharmazeutisch akzeptablen Salz; oder

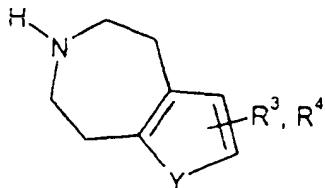
c) die Umsetzung einer Verbindung der Formel



II-2

,

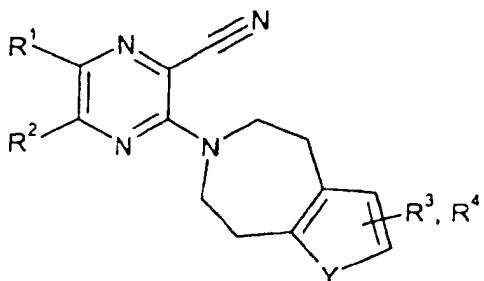
worin R<sup>5</sup> Halogen darstellt, mit der Verbindung der Formel



III

,

um eine Verbindung der Formel



I-4

zu erhalten, und, sofern gewünscht,

die Umwandlung einer funktionellen Gruppe von R<sup>2</sup> in einer Verbindung der Formel I-4 zu einer anderen funktionellen Gruppe, um eine andere Verbindung der Formel I-4 zu erhalten,

und, sofern gewünscht,

die Umwandlung einer Verbindung der Formel I-4 zu einem pharmazeutisch akzeptablen Salz umfaßt.

22. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 15, hergestellt nach dem Verfahren gemäß Anspruch 21.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen