



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-39955

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO

"DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR GABA-A"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07D 487/14

A61K31/55

71. SOLICITANTE

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO

BASLE. SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL

JOSE ANTONIO LLOREDA

I.P. 10.784

Código 231

72. BOGOTÁ, D.C.

13 MAYO 2003



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 03039955 00000000 Folios: 150
Fecha (MZ): 2003-05-13 17:15:27
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

① SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
② SOLICITANTE (71)	Nombre: F.HOFFMANN-LA ROCHE AG Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle, Suiza Nacionalidad o Domicilio: Basle, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 3284270 Fax: 8069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5o. Teléfono: 3284270 Fax: 8069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>17.159.881</u> TP <u>10.784</u>
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: MASCIADRI, Raffaello; THOMAS, Andrew, William y WICHMANN, Juergen. Dirección: 228 Klybeckstrasse, CH-4057 Basle; 5 Zwinglistrasse, CH-4127 Birsfelden y 32 Im Wolfischbuehl, 79585 Steinen. Nacionalidad o Domicilio: Suiza y Alemania.		
⑤ PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/EP01/12887</u> Fecha: <u>08-11-2001</u> Publicación Internacional No. <u>WO 02/40487 A2</u> Fecha: <u>23-05-2002</u>			
⑥ Título (54) "DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR GABA A"			
⑦ Clasificación Internacional (51) <u>C07D 487/14, A61K31/55</u>			
⑧ Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	EP	16-11-00	00124332.8
⑨ Comprobante de Pago No. <u>02-88,500 y 03-25,785</u> Fecha: <u>Diciembre 24, 2002 y Abril 11, 2003</u>			

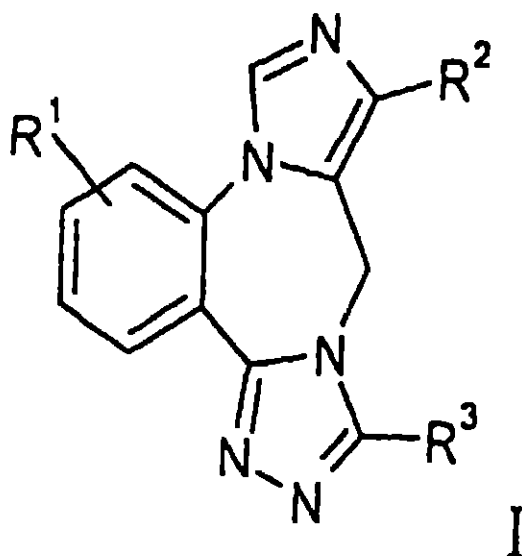
ANEXOS

10

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita 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 y su traducción, Publicación con su traducción, página 3 y 4 de la descripción y Capítulo reivindicatorio como fueron presentados originalmente en fase internacional en su versión en español.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.661 Bta. T.P. 10.784

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 86,500
FECHA : DICIEMBRE 24 DE 2002



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO CONSIGNACION RECIBO

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Gr. PAGO
LLORENDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	31399931	24/12/2002	149,623,700.00

RECIBO CONCEPTO RECIBO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
		TOTAL :	\$ 378,000.00

SIN: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicacion : 83037935 00000000

Folios: 160

Fecha (AMD): 2003-05-13 17:15:27

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 33839375 00393033 Folios: 152
 Fecha (AMD): 2003-05-13 17:15:27
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 03 - 25,765
 FECHA : ABRIL 11 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	11724645	11/04/2003	664,800.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	22,000.
	TOTAL :	\$ 22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

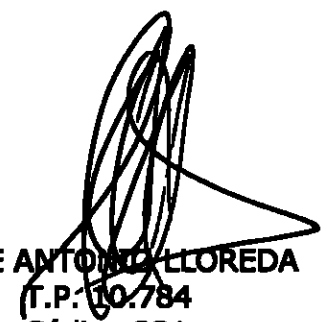
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
 COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
 SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **JOSE ANTONIO LLORED**A y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **ANGELA MARIA RESTREPO** y/o **ALICIA LLORED**A 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 personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLORED A
(T.P. 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.

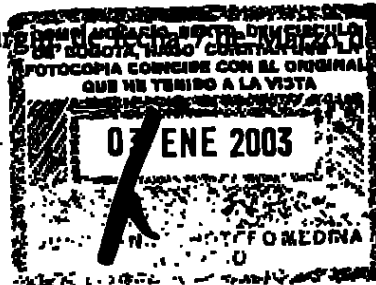
El poder se encuentra firmado por Dr. H. -F. Czekay y Dr. W. Spoden. como Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañía.

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

BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS

No. Prot. Nota. 50/2001

A continuación Apostilla de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961 expedida en Alemán. en relación con la firma del señor Beat Burgin el 7 de Enero 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. Pulecio Mayorga
ANGELA A. PULECIO MAYORGA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 0177 del 91 MinJusticia

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 presente.-

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

APOSTILLA

(Convención de La Haya 03 ENE 2003)

1. País: Suiza

Este documento público

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

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 7 de marzo 2001

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel Stadt

8. bajo el No 2.129/ 3.585

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

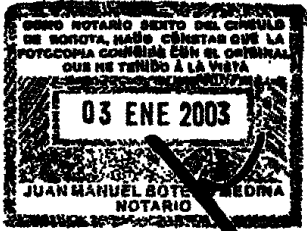
Heidi Fischer

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 HEREDIA
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Resolución No. 504 Minjusticia



NO SE Asume
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2001 APR 24 9:17 08
OFFICE DE LEGALIZACIONES
ESTADO DE MICHUAN D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
423808
Copia Firma Aparece en el
DOCUMENTO DESEMPLEA
LAS FUNCIONES INDICADAS

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, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8°, 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 les 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, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistír, percibir 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

Dado y firmado

Dr. H.-F. Czekey
Assistant Manager

Dr. W. Spoden
Holder of
Procuration

Given and signed this



WILL EXECUTE OTHER SIDE



APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)
Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Dr. H.-F. Czekey

3. in seiner Eigenschaft als Assistant Manager

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des Dr. W. Spoden

Res: Nigt - 7. März 2001

5. in Basel (Bâle)

6. am

7. durch die Staat:kanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. 272513

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift: Dr. W. Spoden

Held F. H. H. H.

hereby appoint JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all instalments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests and in case of opposition, where the proceedings are passed over to the courts, to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect for and in support with all such further powers as may be required and we hereby declare from now on and for good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Estados Unidos de América
Estado de _____ (ss)
Condado de _____

A los días del mes de de 20
comparció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los _____ días del mes de _____ de 20____
compareció _____ personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta que es/son la persona descrita y firmante del documento que precede, declarando ante mí que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público).

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
ciudad Basilea (ss

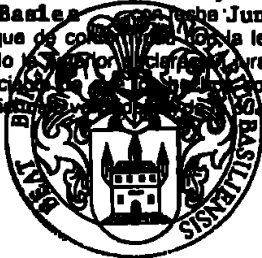
Hoy 2 de Marzo de 2001 comparecieron

DE: H. - P. Czekay y
 R. Hoffmann-Is
 a quien conozco y
 tomó el anterior documento.
 El anterior documento fue
 presentado declaró y dijo que
 de Gerencia
 R. Hoffmann-Is

la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Suiza.

Basilea, Suiza, Estados Unidos de América y legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está a autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de
~~Estados~~ Basilea, el día 15 de Mayo de 1989,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la Superior Corporación mencionada es
prueba suficiente para acreditar sobre que ella
versa son ciertos los datos que se expresan en el
Certificado de Incorporación de fecha 15 de Mayo de 1989.



Not. Prot. Nr. 50/2004

United States of America
State of _____ (ss)
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 _____ {ss
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 Switzerland
State of Basle- (ss
County of

On this 2nd day of March, 2001,
personally Dr. H.-F. Czékay and Dr. W. Spoden
came

to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Manager and Holder of the F. Hoffmann-La Roche Corporation.

Produce 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

United States of America, and legally constituted for a period of tenure not yet expired; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Switzerland, City, ~~State~~ of Basle, 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 facts therein contained are true, which he attests.

ALL insky

Expediente No		03089955	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:
 Sobre vacio

Folio 9. Extracto para
Publicación

Folio 10 Tarjeta Autor

Folio 11 Tarjeta
Temática

17/12/19

9

12

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 20773	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP 01/12887	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 08/11/2001	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 16/11/2000
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 transmitida a la Oficina Internacional.

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

☒ También está acompañado 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 revelada en la solicitud internacional, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la lista de la secuencia:

☐ contenido 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 escrita.

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

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

4. Respecto al título,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

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 Recuadro 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.

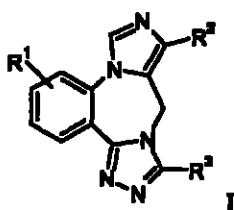
☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

☐ Ninguna de las figuras.

Cuadro III TEXTO DEL RESUMEN (continuación del punto 5 de la primera hoja)

La presente invención se refiere a compuestos de la fórmula



en donde

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo o alquiltio inferior;

R² es -C(O)O-alquilo inferior, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-il ó 1,2,4-oxadiazol-5-il, cuyos anillos pueden estar substituidos por alquilo inferior, trifluorometilo o cicloalquilo;

R³ es hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)_n-cicloalquilo, -(CH₂)_n-halógeno, -(CH₂)_n-piridin-4-ilo ó -(CH₂)_n-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar substituido por uno o dos substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcoxilo inferior, halógeno, -SO₂CH₃, fenilo, OCF₃, nitro, CF₃, -NR₂, ó es -(CH₂)_n-indolilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior o alcoxilo inferior, o es pirrolidinil-5-oxo, -C(O)-NR₂, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-NR₂ o -(CH₂)_n-benzo[1,3]dioxol;

R es hidrógeno o alquilo inferior; y

n es 0,1,2 ó 3;

y a sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables,

Estos compuestos tienen una buena afinidad para el receptor GABA A α5 y son por consiguiente útiles para el tratamiento de enfermedades, relacionadas con este receptor.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 01/12887

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7 C07D487/14 A61K31/55 A61P25/00 //(C07D487/14,243:00,
235:00, 235:00)

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

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

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	GERECKE, MAX ET AL: "Nuevos derivados tetracíclicos de imidazo'1,5-a'l'1,4/benzodiazepinas y de imidazo'1,5-a'tieno'3,2-f'l'1,4/diazepinas" Heterociclos (1994), 39(2), 693-721, XP 002198330 página 693, resumen; esquema 3, compuestos 31a-; esquema 4, compuestos 32-33; página 709, compuestos 31a, 31b, página 712; compuestos 32a-d; páginas 713-14, compuestos 33a-c	1,13
A	EP 0 519 307 A (HOFFMANN LA ROCHE) Diciembre 23, 1992 (1992-12-23) reivindicaciones 1,26	1,13

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' 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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

Mayo 7 de 2002

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

24/05/2002

Nombre y dirección de correo de ISA

Oficina de Patentes Europeas P.B. 5818 Patentlaan 2
NL- 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Alfaro Faus, I

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Julio 1992)

Informe sobre miembros de familia de patentes

~~75~~
12

Forma PCT ISA 210 (anexo familia de patentes) (Julio 1992)

PATENT COOPERATION TREATY

27 MAY 2002

CLP

13

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

File: 28.6.2002
Orientierung US
+ Übersetzung A, IL

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

24.7.2002, 6

To:
POPPE, Regina
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basle
SWITZERLANDDate of mailing
(day/month/year)

24/05/2002

Applicant's or agent's file reference
Case 20773

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/EP 01/12887International filing date
(day/month/year) 08/11/2001

Applicant

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

- 1.
- ☒
- The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 18:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

- 2.
- ☐
- The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

- 3.
- ☐
- With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Further action(s): The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 18 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 18 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority

European Patent Office, P.B. 5819 Patentplan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

John De Bruijn

Form PCT/ISA/220 (July 1998)

Eintragungen und Forderungen beschaffen

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 18 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 48.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

Later (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 18(1)" (see below, under "Statement under Article 18(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

28
15

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Office, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference Case 20773	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP 01/ 12887	International filing date (day/month/year) 08/11/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16/11/2000
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

- a. 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)).

- b. 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

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. 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:

5. With regard to the abstract,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established, according to Rule 39.2(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.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☐ None of the figures.



Scan request

Do NOT use staples! 17

Please forward to

PHOENIX SCANNING

CENTRAL UNIT RECEIVING SECTION

The attached document should be indexed and scanned for PHOENIX
with number

X\$ SA380034 10 MA

DocCode ABSTMOD

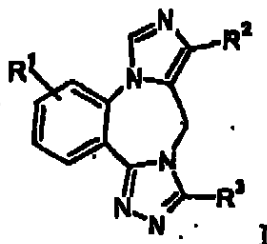
Group PCTISA

Sent by : John De Bruijn

Date request : 11/05/2002

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of Item 5 of the first sheet)

The present invention relates to compounds of formula



wherein

- R^1 is hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or lower alkylthio;
- R^2 is $-C(O)O$ -lower alkyl, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-yl or 1,2,4-oxadiazol-5-yl, which rings may be substituted by lower alkyl, trifluoromethyl or cycloalkyl;
- R^3 is hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen, $-(CH_2)_n$ -pyridin-4- or $-(CH_2)_n$ -phenyl, wherein the phenyl ring may be substituted by one or two substituents selected from the group consisting of lower alkoxy, halogen, $-SO_2CH_3$, phenyl, OCF_3 , nitro, CF_3 , $-NR_2$, or is $-(CH_2)_n$ -indolyl, optionally substituted by lower alkyl or lower alkoxy, or is pyrrolidinyl-5-oxo, $-C(O)-NR_2$, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-NR_2$ or $-(CH_2)_n$ -benzo[1,3]dioxole;

R is hydrogen or lower alkyl; and

n is 0, 1, 2 or 3;

and to their pharmaceutically acceptable acid addition salts,

These compounds have a good affinity to the GABA A $\alpha 5$ receptor and they are therefore useful for the treatment of diseases, related to this receptor.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/12887

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/14 A61K31/55 A61P25/00 //(C07D487/14,243:00,
235:00,235:00)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	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 (1994), 39(2), 693-721 , XP002198330 page 693, abstract; scheme 3, compounds 31a-; scheme 4, compounds 32-33; page 709, compounds 31a, 31b, page 712; compounds 32a-d; pages 713-14, compounds 33a-c	1,13
A	EP 0 519 307 A (HOFFMANN LA ROCHE) 23 December 1992 (1992-12-23) claims 1,26	1,13

☐ 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

E earlier document but published on or after the International filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring 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 cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 May 2002

Date of mailing of the international search report

24/05/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5018 Patentkanal 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/12887

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 1823492 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
			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

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Mayo 23 de 2002 (23.05.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 02/40487 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07D 487/14.
A61K 31/55, A61P 25/00 // (C07D 487/14, 243:00, 235:00, 235:00)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP01/12887

(22) Fecha de Registro Internacional: Noviembre 8 de 2001
(08.11.2001)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

00124332.8 Noviembre 16 de 2000 (16.11.2000) EP

(71) Solicitante: F. HOFFMANN - LA ROCHE AG (CH/CH);
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventores: MASCIADRI, Raffaello; 228 Klybeckstrasse,
CH-4057 Basle (CH). THOMAS, Andrew, William; 3
Zwinglistrasse, CH-4127 Birsfelden (CH). WICHMANN, Juergen;
32 Im Wolfachbuehl, 79585 Steinen (DE).

(74) Agentes: POPPE, Regina; Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basle (CH).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS,
MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Eurasiática (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).

Publicado:

- sin reporte de búsqueda internacional y para ser republicado al recibo de
este reporte.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR GABA
A"

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en donde R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o alquiltio inferior; R² es C(O)O-alquilo inferior, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-il o 1,2,4-oxadiazol-5-il, cuyos anillos pueden estar substituidos por alquilo inferior, trifluorometilo o cicloalquilo; R³ es hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)_n-cicloalquilo, -(CH₂)_n-halógeno, -(CH₂)_n-piridin-4-il, o -(CH₂)_n-fenil, en donde el anillo fenilo puede estar substituido por uno o dos substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcoxilo inferior, halógeno, -SO₂CH₃, fenilo, OCF₃, nitro, CF₃, -NR₂, o es -(CH₂)_n-indolilo, opcionalmente substituido por alquilo inferior o alcoxilo inferior, o es pirrolidinilo-5-oxo, -C(O)-NR₂, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-NR₂ o -(CH₂)_n-benzo [1,3]dioxol; R es hidrógeno o alquilo inferior; y n es 0, 1, 2 o 3; y a sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables con la excepción de los siguientes compuestos: etil 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato, 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxidiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4] benzodiazepina, etil 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato, 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepina, etilo 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato y 3-cloro-10-(3-cyclopropyl -1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepina. Estos compuestos tienen una buena afinidad con el receptor GABA α5 y son útiles para el tratamiento de enfermedades, relacionadas a este receptor.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 May 2002 (23.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/40487 A2

(51) International Patent Classification¹: C07D 487/14, A61K 31/55, A61P 25/00 // (C07D 487/14, 243:00, 235:00, 235:00)

(21) International Application Number: PCT/EP01/12887

(22) International Filing Date:
8 November 2001 (08.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
00124332.8 16 November 2000 (16.11.2000) EP

(71) Applicant: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH/CH);
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle (CH).

(72) Inventors: MASCIADRI, Raffaello; 228 Klybeckstrasse,
CH-4057 Basle (CH). THOMAS, Andrew, William; 5
Zwinglistrasse, CH-4127 Birsfelden (CH). WICHMANN,
Juergen; 32 Im Wolfischbühl, 79585 Steinen (DE).

(74) Agent: POPPE, Regine; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basle (CH).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, 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 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that 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: BENZODIAZEPINE DERIVATIVES AS GABA A RECEPTOR MODULATORS

(57) Abstract: The present invention relates to compounds of formula (I) wherein R¹ is hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or lower alkylthio; R² is C(O)O-lower alkyl, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-yl or 1,2,4-oxadiazol-5-yl, which rings may be substituted by lower alkyl, trifluoromethyl or cycloalkyl; R³ is hydrogen, lower alkyl, -(CH₂)_n-cycloalkyl, -(CH₂)_n-halogen, -(CH₂)_n-pyridin-4-yl, or -(CH₂)_n-phenyl, wherein the phenyl ring may be substituted by one or two substituents selected from the group consisting of lower alkoxy, halogen, -SO₂CH₃, phenyl, OCF₃, nitro, Cl¹, -NR₂, or is -(CH₂)_n-indolyl, optionally substituted by lower alkyl or lower alkoxy, or is pyrrolidinyl-5-oxo, -C(O)-NR₂, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-NR₂ or -(CH₂)_n-benzo[1,3]dioxole; R is hydrogen or lower alkyl; and is 0, 1, 2 or 3; and to their pharmaceutically acceptable acid addition salts, with the exception of the following compounds: Ethyl 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate, 10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine, ethyl 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate, 10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine, ethyl 3-chloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate and 3-chloro-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine. These compounds have a good affinity to the GABA α5 receptor and thus are therefore useful for the treatment of diseases, related to this receptor.

WO 02/40487 A2

1

**PAGINA 3 y 4 DE LA DESCRIPCION Y CAPITULO
REIVINDICATORIO COMO FUERON
PRESENTADOS ORIGINALMENTE EN FASE
INTERNACIONAL**

26
29

y con sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables

con la excepción de los siguientes compuestos:

- 5 Etil 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodia-
zepina-10-carboxilato,
10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4] benzodiazepina,
etil 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d]-
[1,4]benzodiazepina-10carboxilato,
10 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoro-9H-
imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
etil 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
benzodiazepina-10carboxilato y
3-cloro-10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo
15 [1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina.

Los derivados específicos imidazo [1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina anteriormente mencionados, ya han sido descritos (*Heterocycles*, Vol. 39, No. 2, 1994), aunque, en este documento se menciona
20 que estos compuestos muestran baja afinidad por BzR (receptor de benzodiazepina) y por lo tanto carente de actividad antidepresiva. Sorprendentemente, se acaba de encontrar que esta clase de compuestos muestra gran afinidad y selectividad para los sitios de unión del
25 receptor GABA A $\alpha 5$ y puede ser útil como potenciador cognitivo para el tratamiento de trastornos cognitivos como la enfermedad de Alzheimer.

Los receptores para el mayor neurotransmisor

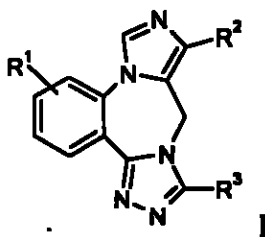
inhibitorio, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), están divididos en dos clases principales: (1) receptores GABA A, que son miembros de la superfamilia de canales de iones dependientes de ligando y (2) receptores GABA B, que son miembros de la familia de los receptores de unión de la proteína-G. El complejo receptor de GABA A que es un polímero de proteína heteropentamérico unido a membrana está compuesto principalmente por las subunidades α , β y γ .

10 Actualmente han sido clonadas y secuenciadas 21 subunidades del receptor GABA A. Tres tipos de subunidades (α , β y γ) son necesarias para la construcción de receptores recombinantes de GABA A que más estrechamente imita las funciones bioquímicas, electrofisiológicas y
15 farmacológicas de los receptores GABA A nativos obtenidos de células cerebrales de mamífero. Existen fuertes evidencias que el sitio de unión de la benzodiazepina reside entre las subunidades α y γ . Entre los receptores recombinantes de GABA A, el $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ imita muchos de los
20 efectos de los subtipos clásicos BzR tipo-I, mientras que los canales $\alpha 2\beta 2\gamma 2$, $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ se han designado como BzR tipo-II.

Ha sido demostrado por McNamara y Skelton en *Psychobiology*, 21:101-108 que el receptor agonista
25 inverso β -CCM de la benzodiazepina 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-

Reivindicaciones

1. Un compuesto de fórmula general



5

en donde

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo o alquiltio inferior;

10 R² es -C(O)O-alquilo inferior, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo ó 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, cuyos anillos pueden estar sustituidos por alquilo inferior, trifluorometilo o cicloalquilo;

15 R³ es hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)_n-cicloalquilo, -(CH₂)_n-halógeno, -(CH₂)_n-piridin-4-ilo, o -(CH₂)_n-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alcoxilo inferior, halógeno, -SO₂CH₃, fenilo, OCF₃, nitro, CF₃, -NR₂, o es -(CH₂)_n-indolilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior o alcoxilo inferior, o es pirrolidinil-5-oxo, -C(O)-NR₂, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-NR₂ o -(CH₂)_n-benzo[1,3]dioxol;

R es hidrógeno o alquilo inferior; y

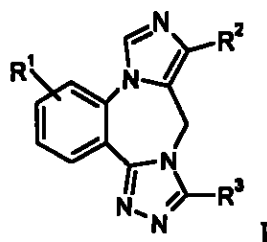
25 n es 0, 1, 2 o 3;

y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, con la excepción de los siguientes compuestos:

Etil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato,

- 5 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina,
etil 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,
10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
10 etil-3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato y
3-cloro-10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina.

- 15 2. Un compuesto de fórmula general



en donde

- R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo o alquiltio inferior;
- R² es -C(O)O-alquilo inferior, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo ó 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, cuyos anillos pueden estar sustituidos por alquilo inferior, trifluorometilo o cicloalquilo;

- R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -halógeno, $-(CH_2)_n$ -fenilo, en donde el anillo fenilo puede ser sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de alcoxilo inferior, halógeno, CF_3 , $-NR_2$, o es $-(CH_2)_n$ -indolilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior o alcoxilo inferior, o es pirrolidinil-5-oxo, $-C(O)-NR_2$, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-NR_2$, o benzo[1,3] dioxol;
- R es hidrógeno o alquilo inferior; y
- n es independientemente uno del otro 0, 1, 2 o 3;
- 10 y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables, con la excepción de los siguientes compuestos:
- Etil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato,
- 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
- 15 etil-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,
- 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
- 20 etil 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato y
- 3-cloro-10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es $-C(O)O$ -alquilo inferior.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^3 es hidrógeno y R^1 es hidrógeno, metoxilo, metilo, $-SCH_3$ o halógeno.

80
29

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, el cual es

etil 3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

5 etil 3-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato o

etil 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la
10 reivindicación 3, en donde R^3 es $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2$ -metilendioxfenilo, metilo, $-CH_2$ -indolilo, opcionalmente sustituido por metoxilo, o es CH_2 -fenilo, sustituido por $-SO_2CH_3$, fenilo, $-OCF_3$, $-N(CH_2)_2$, NO_2 o metoxilo, y R^1 es metoxilo, cloro o bromo.

15 7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6, el cual es

Etil-3-metoxi-7-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo
[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

etil-3-metoxi-7-(1H-indol-3-ilmetil)-9H-imidazo[1,5-a]-

20 [1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

etil-7-hidroximetil-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

etil-3-metoxi-7-(3-metoxibencil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

25 etil-3-metoxi-7-[(7-metoxi-1H-indol-3-il)metil]-9H-imidazo
[1,5a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-
carboxilato,

etil-3-bromo-7-(1H-indol-3-ilmetil)-9H-imidazo[1,5-a]-

- [1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,
etil-3-bromo-7-(3-metoxi-bencil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato,
etil-7-[2-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-3-cloro-9H-imidazo-
5 [1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3d][1,4]-benzodiazepina-10-
carboxilato,
etil-7-(4-metanosulfonil-bencil)-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a]
[1,2,4]triazolo[4,3d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,
etil-3-metoxi-7-[(bifenil-4-il)metil]-9H-imidazo[1,5-a]
10 [1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,
etil-3-metoxi-7-(4-trifluorometoxi-bencil)-9H-imidazo[1,5-
a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-
carboxilato,
etil-3-cloro-7-(4-nitro-bencil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
15 triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,
etil-7-(4-dimetilamino-bencil)-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato o
etil-3-bromo-7-(4-dimetilamino-bencil)-9H-imidazo[1,5-a]
[1,2,4]triazolo[4,3d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato.
- 20 8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la
reivindicación 1, en donde R² es del grupo 3-ciclopropil-
[1,2,4]oxadiazol-5-ilo.
9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la
reivindicación 8, en donde R³ es hidrógeno y R¹ es
25 hidrógeno, metoxilo, metilo, -SCH₃ o halógeno.
10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la
reivindicación 9, el cual es
10-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metoxi-9H-

- imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metil-9H-imidazo
 [1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-bromo-9H-imidazo
 5 [1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metilsulfanil-9H-
 imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a]
 [1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
 10 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoro-9H-imidazo
 [1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
 3-cloro-10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo
 [1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina o
 3-cloro-10-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-9H-imidazo
 15 [1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina.

11. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R³ es -CH₂-indolilo o -CH₂-fenilo, opcionalmente sustituido por -N(CH₃)₂ y R¹ es cloro o bromo.

- 20 12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 11, el cual es
 3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-(4-dimetilamino-
 bencil)-3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d]
 [1,4]benzodiazepina,
 25 3-Cloro-10-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-7-(1H-
 indol-3-ilmetil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d]
 [1,4]benzodiazepina o
 7-Bencil-3-cloro-10-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-

23
32

9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina.

13. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 - 12 o un compuesto seleccionado del grupo de

5 etil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato,

etil-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

10 etil-3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,

10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoro-9H-

imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina y

15 3-cloro-10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-

imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina

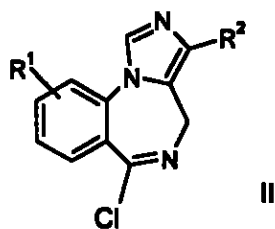
como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 9 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 13
20 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la subunidad $\alpha 5$ de GABA A.

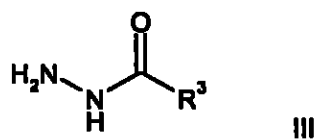
15. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I como se describe en las reivindicaciones 1 a 12, el cual comprende

25 a) reaccionando un compuesto de fórmula

-80-

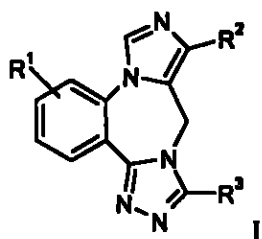


con un compuesto de fórmula



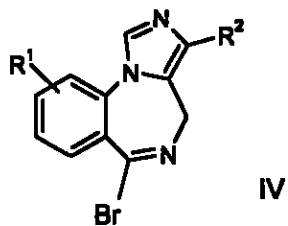
5

para proporcionar un compuesto de fórmula

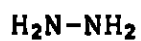


en donde los sustituyentes R¹ - R³ tienen el significado
10 dado en la reivindicación I, o

b) reaccionando un compuesto de fórmula

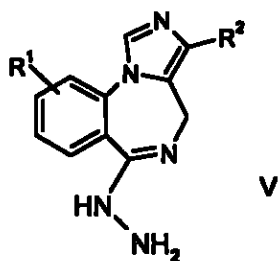


15 con



para proporcionar un compuesto de fórmula

-81-

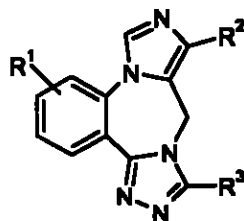


y ciclando este compuesto con



a un compuesto de fórmula

5



en donde R^1-R^3 tienen el significado dado en la reivindicación 1, o

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

16. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, preparado por un proceso como el reivindicado en la reivindicación 15 o por un método equivalente.

17. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12 o un compuesto seleccionado del grupo de
etil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzo-diazepina-10-carboxilato,
etil-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-

36
35

benzodiazepina-10-carboxilato,
etil-3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
benzodiazepina-10-carboxilato,
10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a]
5 [1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoro-9H-
imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina y
3-cloro-10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo
[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina
10 para el tratamiento de enfermedades.

18. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con
las reivindicaciones 1 a 12 o un compuesto seleccionado
del grupo de
etil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]-benzo-
15 diazepina-10-carboxilato,
etil 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
benzodiazepina-10-carboxilato,
etil 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
benzodiazepina-10-carboxilato,
20 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a]
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoro-9H-
imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina y
3-cloro-10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-
25 imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina
para la preparación de un medicamento durante el
tratamiento de trastornos cognitivos.

19. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con

36

las reivindicaciones 1 a 12 o un compuesto seleccionado del grupo de

etil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzo-diazepina-10-carboxilato,

5 etil-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

etil 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10carboxilato,

10- (3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a]

10 [1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,

10- (3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina y

3-cloro-10- (3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina

15 para la preparación de un medicamento durante el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

20. La invención tal como se ha descrito hasta aquí.

38
37

d][1,4]benzodiazepine,
ethyl 3-fluoro-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluoro-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-
5 *d*][1,4]benzodiazepine,
ethyl 3-chloro-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate and
3-chloro-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]benzodiazepine.

10 The above mentioned specific imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo-
[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine derivatives have already been described (*Heterocycles*, Vol. 39,
No. 2, 1994), however, in this document it is mentioned that these compounds
unexpectedly show low affinities for BzR (benzodiazepine receptor) and therefore are
devoid of anxiolytic activity. Surprisingly, it has now been found that this class of
15 compounds show high affinity and selectivity for GABA A $\alpha 5$ receptor binding sites and
might be useful as cognitive enhancer or for the treatment of cognitive disorders like
Alzheimer's disease.

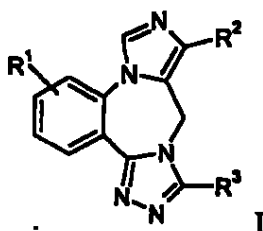
Receptors for the major inhibitory neurotransmitter, gamma-aminobutyric acid
(GABA), are divided into two main classes: (1) GABA A receptors, which are members of
20 the ligand-gated ion channel superfamily and (2) GABA B receptors, which are members of
the G-protein linked receptor family. The GABA A receptor complex which is a
membrane-bound heteropentameric protein polymer is composed principally of α , β and γ
subunits.

Presently a total number of 21 subunits of the GABA A receptor have been cloned
25 and sequenced. Three types of subunits (α , β and γ) are required for the construction of
recombinant GABA A receptors which most closely mimic the biochemical,
electrophysiological and pharmacological functions of native GABA A receptors obtained
from mammalian brain cells. There is strong evidence that the benzodiazepine binding site
lies between the α and γ subunits. Among the recombinant GABA A receptors, $\alpha 1\beta 2\gamma 2$
30 mimics many effects of the classical type-I BzR subtypes, whereas $\alpha 2\beta 2\gamma 2$, $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ and
 $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ ion channels are termed type-II BzR.

It has been shown by McNamara and Skelton in *Psychobiology*, 21:101-108 that the
benzodiazepine receptor inverse agonist β -CCM enhance spatial learning in the Morris

Claims

1. A compound of the general formula



wherein

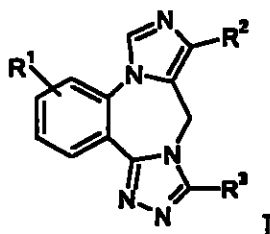
- R^1 is hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or lower alkylthio;
- R^2 is $-C(O)O$ -lower alkyl, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-yl or 1,2,4-oxadiazol-5-yl, which rings may be substituted by lower alkyl, trifluoromethyl or cycloalkyl;
- R^3 is hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen, $-(CH_2)_n$ -pyridin-4-yl, or $-(CH_2)_n$ -phenyl, wherein the phenyl ring may be substituted by one or two substituents selected from the group consisting of lower alkoxy, halogen, $-SO_2CH_3$, phenyl, OCF_3 , nitro, CF_3 , $-NR_2$, or is $-(CH_2)_n$ -indolyl, optionally substituted by lower alkyl or lower alkoxy, or is pyrrolidinyl-5-oxo, $-C(O)-NR_2$, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-NR_2$ or $-(CH_2)_n$ -benzo[1,3]dioxole;
- R is hydrogen or lower alkyl; and
- n is 0, 1, 2 or 3;
- and their pharmaceutically acceptable acid addition salts,

with the exception of the following compounds:

- Ethyl 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine,
ethyl 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-

d][1,4]benzodiazepine,
ethyl 3-chloro-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate and
3-chloro-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-
5 *d*][1,4]benzodiazepine.

2. A compound of the general formula



wherein

- 10 R^1 is hydrogen, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or lower alkylthio;
- R^2 is $-C(O)O$ -lower alkyl, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-yl or 1,2,4-oxadiazol-5-yl, which rings may be substituted by lower alkyl, trifluoromethyl or cycloalkyl;
- 15 R^3 is hydrogen, lower alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen, $-(CH_2)_n$ -phenyl, wherein the phenyl ring may be substituted by one or two substituents selected from lower alkoxy, halogen, CF_3 , $-NR_2$, or is $-(CH_2)_n$ -indolyl, optionally substituted by lower alkyl or lower alkoxy, or is pyrrolidinyl-5-oxo, $-C(O)-NR_2$, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-NR_2$ or benzo[1,3]dioxole;
- R is hydrogen or lower alkyl; and
- 20 n is independently from each other 0, 1, 2 or 3;

and their pharmaceutically acceptable acid addition salts,
with the exception of the following compounds:

Ethyl 9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[3,4-*d*][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-
25 *d*][1,4]benzodiazepine,
ethyl 3-fluoro-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate,

10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine,

ethyl 3-chloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate and

- 5 3-chloro-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine.

3. A compound of formula I according to claim 1, wherein R² is -C(O)O-lower alkyl.

4. A compound of formula I according to claim 3, wherein R³ is hydrogen and R¹ is
10 hydrogen, methoxy, methyl, -SCH₃ or halogen.

5. A compound of formula I according to claim 4, which is
ethyl 3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate,

ethyl 3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-
15 carboxylate or
ethyl 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate.

6. A compound of formula I according to claim 3, wherein R³ is -CH₂OH, -(CH₂)₂-methylenedioxyphenyl, methyl, -CH₂-indolyl, optionally substituted by methoxy,
20 or is CH₃-phenyl, substituted by -SO₂CH₃, phenyl, -OCF₃, -N(CH₂)₂, NO₂ or methoxy, and R¹ is methoxy, chloro or bromo.

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

Ethyl 3-methoxy-7-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate,

25 ethyl 3-methoxy-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate,

ethyl 7-hydroxymethyl-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate,

ethyl 3-methoxy-7-(3-methoxybenzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
30 benzodiazepine-10-carboxylate,

ethyl 3-methoxy-7-[(7-methoxy-1H-indol-3-yl)methyl]-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate,

- ethyl-3-bromo-7-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate,
ethyl-3-bromo-7-(3-methoxy-benzyl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate,
5 ethyl 7-[2-benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-3-chloro-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate,
ethyl 7-(4-methanesulfonyl-benzyl)-3-methoxy-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate,
ethyl 3-methoxy-7-[(biphenyl-4-yl)methyl]-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]-
10 benzodiazepine-10-carboxylate,
ethyl 3-methoxy-7-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate,
ethyl 3-chloro-7-(4-nitro-benzyl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate,
15 ethyl 7-(4-dimethylamino-benzyl)-3-methoxy-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate or
ethyl 3-bromo-7-(4-dimethylamino-benzyl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate.

- 20 8. A compound of formula I according to claim 1, wherein R² is the group 3-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl.

9. A compound of formula I according to claim 8, wherein R³ is hydrogen and R¹ is hydrogen, methoxy, methyl, -SCH₃ or halogen.

- 25 10. A compound of formula I according to claim 9, which is
10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-methoxy-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-methyl-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine,
30 10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-bromo-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-methylsulfanyl-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-
35 *d*][1,4]benzodiazepine,

10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine,

3-chloro-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine or

5 3-chloro-10-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine.

11. A compound of formula I according to claim 8, wherein R³ is -CH₂-indolyl or -CH₂-phenyl, optionally substituted by -N(CH₃)₂ and R¹ is chloro or bromo.

10

12. A compound of formula I according to claim 11, which is

3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-(4-dimethylamino-benzyl)-3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine,

3-Chloro-10-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-9H-

15 imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine or

7-Benzyl-3-chloro-10-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine.

13. A medicament containing one or more compounds of formula I in accordance with claims 1 - 12 or a compound selected from the group of ethyl 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate, ethyl 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate,

25 ethyl 3-chloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate,

10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine,

10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine and

30 3-chloro-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine

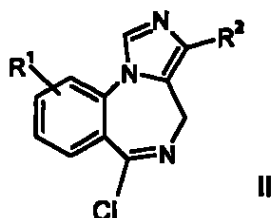
as claimed in claims 1 to 9 and pharmaceutically acceptable excipients.

14. A medicament according to claim 13 for the treatment of diseases related to the GABA A α 5 subunit.

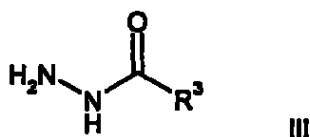
35

15. A process for preparing a compound of formula I as described in claims 1 to 12, which process comprises

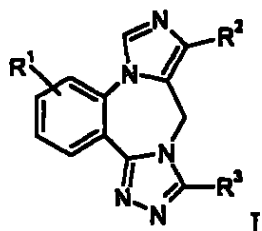
a) reacting a compound of formula



5 with a compound of formula

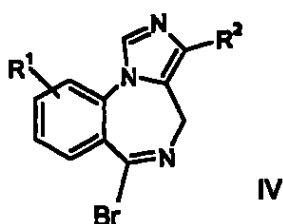


to give a compound of formula



wherein the substituents R¹ – R³ have the significances given in claim I, or

10 b) reacting a compound of formula

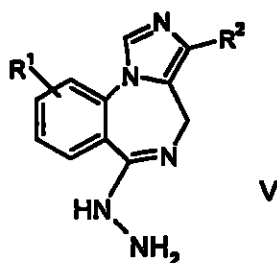


with



to give a compound of formula

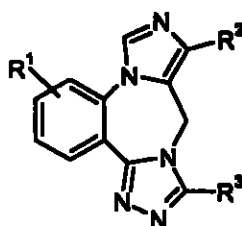
- 54 -



and cyclizing this compound with



to a compound of formula



5

wherein R^1 - R^3 have the significances given in claim 1, or

c) modifying one or more substituents R^1 - R^3 within the definitions given above, and

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

10 16. A compound of formula I according to any one of claims 1 to 12, whenever prepared by a process as claimed in claim 15 or by an equivalent method.

17. The use of a compound of formula I in accordance with claims 1 to 12 or a compound selected from the group of

15 ethyl 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate,
ethyl 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate,

ethyl 3-chloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate,

20 10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]benzodiazepine,

10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]benzodiazepine and

3-chloro-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine
for the treatment of diseases.

18. The use of a compound of formula I according to claims 1 to 12 or a compound
5 selected from the group of

ethyl 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate,
ethyl 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate,
ethyl 3-chloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-
10 carboxylate,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]benzodiazepine,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]benzodiazepine and
15 3-chloro-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]benzodiazepine
for the preparation of a medicament for the treatment of cognitive disorders.

19. The use of a compound of formula I according to claims 1 to 12 or a compound
selected from the group of

20 ethyl 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate,
ethyl 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate,
ethyl 3-chloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate,
25 10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]benzodiazepine,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]benzodiazepine and
3-chloro-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-
30 d][1,4]benzodiazepine
for the preparation of a medicament for the treatment of Alzheimer's disease.

20. The invention as hereinbefore described.

46

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20773	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No. PCT/EP01/12887	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 08/11/2001	Fecha de prioridad (día/mes/año) 16/11/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 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>5</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>9</u> páginas.	
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: 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 18/05/2002	Fecha de terminación de este reporte 27.11.2002
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Ladenburger, C Teléfono No. +49 89 2399 8276

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR

Solicitud internacional No. PCT/EP01/12887

INTERNACIONAL

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

- 1,3-47 como se presentaron originalmente
2 como se recibieron en 18/11/2002 con carta de 15/11/2002

Reivindicaciones, No.:

- 1-19 como se recibieron en 18/11/2002 con carta de 15/11/2002

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. ☐ Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, páginas

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

☐ toda la solicitud internacional.

☒ las reivindicación No.17.

Porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación No. 17 se relaciona con el siguiente asunto/ materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
Ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-16, 18, 19
	No:	Reivindicaciones	

Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	1-16, 18, 19
----------------------	-----	------------------	--------------

	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-16, 18, 19
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones
Ver hoja separada

HOJA SEPARADA

III.1 No establecimiento de opinión

La reivindicación 17 se refiere a materia objeto considerada por esta Autoridad para ser protegida por las provisiones de la Regla 67.1(iv) del PCT. Por consiguiente, ninguna opinión será formulada para esta reivindicación (Artículo 34(4)(a)(i) del PCT).

V.2 Declaración razonada: Citas y explicaciones

El documento más pertinente del estado de la técnica citado en el ISR es D1= Heterocycles (1994), Vol. 39, 693-721, que también es citado en la descripción, página 2.

D1 revela compuestos 31 a-d y 33 a-c (ver Esquemas 3 y 4 p.696 y 697; parte experimental p.709, 712 [la preparación de 32d implica como partida el compuesto 31d]-714) que son no reivindicados del compuesto de la reivindicación 1, y la actividad farmacológica de los compuesto 33 a-c (ver nota al pie p.697) que son no reivindicados de la composición de la reivindicación 13. D1, sin embargo, no menciona ni sugiere que los compuestos descritos pueden tener afinidad por los receptores GABA A o ser útiles para el tratamiento de trastornos cognitivos como la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, la materia objeto de las reivindicaciones 1-16, 18, 19 puede ser reconocida como novedosa e inventiva.

NOTA:

**LA PAGINA 2 DE LA DESCRIPCION Y EL
CAPITULO REIVINDICATORIO ANEXOS A LA
VERSION EN INGLES DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL, CORRESPONDEN
A LAS PAGINAS 3 Y 4 DE LA DESCRIPCION Y AL
CAPITULO REIVINDICATORIO QUE SE
ACOMPANAN CON LA PRESENTE SOLICITUD**

32

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

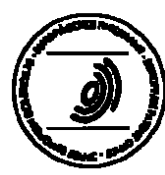
Applicant's or agent's file reference Case 20773	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP01/12887	International filing date (day/month/year) 08/11/2001	Priority date (day/month/year) 16/11/2000
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 5 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 9 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the report
 - ☐ Priority
 - ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain documents cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 18/05/2002	Date of completion of this report 27.11.2002
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Ladenburger, C Telephone No. +49 89 2399 8276 

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP01/12887

1. Basis of the report

1. With regard to the elements of the International application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1,3-47	as originally filed		
2	as received on	18/11/2002	with letter of 15/11/2002

Claims, No.:

1-19	as received on	18/11/2002	with letter of 15/11/2002
------	----------------	------------	---------------------------

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the International application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the International application, the international preliminary examination 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. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/12887

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):
(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under Item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:
- ☐ the entire International application.
 - ☒ claims Nos. 17.

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 17 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*Indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no International search report has been established for the said claims Nos. .

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims 1-16,18,19
	No: Claims
Inventive step (IS)	Yes: Claims 1-16,18,19

INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP01/12887

	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-16,18,19
	No:	Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

III.1 Non-establishment of opinion

Claim 17 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated for this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

V.2 Reasoned statement: Citations and explanations

The most pertinent prior art document cited in the ISR is D1= Heterocycles (1994), Vol.39, 693-721, which is also cited in the description, page 2.

D1 discloses compounds 31a-d and 33a-c (see Schemes 3 & 4 p.696 & 697; experimental part p.709, 712 [the preparation of 32d implies 31d as starting compound] - 714) which are disclaimed from compound-claim 1, and the pharmacological activity of compounds 33a-c (see footnote p.697) which are disclaimed from composition-claim 13. D1, however, does not mention or suggest that the described compounds may have affinity for GABA A receptors or be useful for the treatment of cognitive disorders like Alzheimer's disease. Thus, the subject-matter of claims 1-16,18,19 can be recognised as novel and inventive.

- 2 -

- d*][1,4]benzodiazepine,
ethyl 3-fluoro-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluoro-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-
5 *d*][1,4]benzodiazepine,
ethyl 3-chloro-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate,
3-chloro-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]benzodiazepine and
10 ethyl 3-methyl-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[3,4-*d*][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate.

The above mentioned specific imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo-
[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine derivatives have already been described (*Heterocycles*, Vol. 39,
No. 2, 1994), however, in this document it is mentioned that these compounds
15 unexpectedly show low affinities for BzR (benzodiazepine receptor) and therefore are
devoid of anxiolytic activity. Surprisingly, it has now been found that this class of
compounds show high affinity and selectivity for GABA A $\alpha 5$ receptor binding sites and
might be useful as cognitive enhancer or for the treatment of cognitive disorders like
Alzheimer's disease.

20 Receptors for the major inhibitory neurotransmitter, gamma-aminobutyric acid
(GABA), are divided into two main classes: (1) GABA A receptors, which are members of
the ligand-gated ion channel superfamily and (2) GABA B receptors, which are members of
the G-protein linked receptor family. The GABA A receptor complex which is a
membrane-bound heteropentameric protein polymer is composed principally of α , β and γ
25 subunits.

Presently a total number of 21 subunits of the GABA A receptor have been cloned
and sequenced. Three types of subunits (α , β and γ) are required for the construction of
recombinant GABA A receptors which most closely mimic the biochemical,
electrophysiological and pharmacological functions of native GABA A receptors obtained
30 from mammalian brain cells. There is strong evidence that the benzodiazepine binding site
lies between the α and γ subunits. Among the recombinant GABA A receptors, $\alpha 1\beta 2\gamma 2$
mimics many effects of the classical type-I BzR subtypes, whereas $\alpha 2\beta 2\gamma 2$, $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ and
 $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ ion channels are termed type-II BzR.

35 It has been shown by McNamara and Skelton in *Psychobiology*, 21:101-108 that the
benzodiazepine receptor inverse agonist β -CCM enhance spatial learning in the Morris

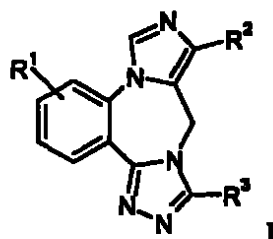
AMENDED SHEET

- 48 -

Claims

1. A compound of the general formula

5



wherein

- R¹** is hydrogen, halogen, C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoxy, hydroxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or C₁₋₇-alkylthio;
- R²** is -C(O)O-C₁₋₇-alkyl, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-yl or 1,2,4-oxadiazol-5-yl, which rings may be substituted by C₁₋₇-alkyl, trifluoromethyl or C₃₋₇-cycloalkyl;
- R³** is hydrogen, C₁₋₇-alkyl, -(CH₂)_n-C₃₋₇-cycloalkyl, -(CH₂)_n-halogen, -(CH₂)_n-pyridin-4-yl, or -(CH₂)_n-phenyl, wherein the phenyl ring may be substituted by one or two substituents selected from the group consisting of C₁₋₇-alkoxy, halogen, -SO₂CH₃, phenyl, OCF₃, nitro, CF₃, -NR₂, or is -(CH₂)_n-indolyl, optionally substituted by C₁₋₇-alkyl or C₁₋₇-alkoxy, or is pyrrolidinyl-5-oxo, -C(O)-NR₂, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-NR₂ or -(CH₂)_n-benzo[1,3]dioxole;
- R** is hydrogen or C₁₋₇-alkyl; and
- n** is 0, 1, 2 or 3;

and their pharmaceutically acceptable acid addition salts,

with the exception of the following compounds:

- Ethyl 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate,**
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine,

10

AMENDED SHEET

- 49 -

ethyl 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate,

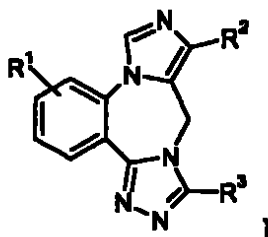
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine,

5 ethyl 3-chloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate,

3-chloro-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine and

10 ethyl 3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate.

2. A compound of the general formula I according to claim 1,



15 wherein

R¹ is hydrogen, halogen, C₁₋₇-alkyl, C₁₋₇-alkoxy, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy or C₁₋₇-alkylthio;

20 R² is -C(O)O-C₁₋₇-alkyl, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-yl or 1,2,4-oxadiazol-5-yl, /which rings may be substituted by C₁₋₇-alkyl, trifluoromethyl or C₃₋₇-cycloalkyl;

25 R³ is hydrogen, C₁₋₇-alkyl, -(CH₂)_n-halogen, -(CH₂)_n-phenyl, wherein the phenyl ring may be substituted by one or two substituents selected from C₁₋₇-alkoxy, halogen, CF₃, -NR₂, or is -(CH₂)_n-indolyl, optionally substituted by C₁₋₇-alkyl or C₁₋₇-alkoxy, or is pyrrolidinyl-5-oxo, -C(O)-NR₂, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-NR₂ or benzo[1,3]dioxole;

30 R is hydrogen or C₁₋₇-alkyl; and

AMENDED SHEET

11

- 50 -

n is independently from each other 0, 1, 2 or 3;

and their pharmaceutically acceptable acid addition salts,
with the exception of the following compounds:

5

Ethyl 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-

10

d][1,4]benzodiazepine,
ethyl 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-

carboxylate,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-

d][1,4]benzodiazepine,
ethyl 3-chloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-

15

carboxylate,
3-chloro-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-

d][1,4]benzodiazepine, and
ethyl 3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-

carboxylate.
3. A compound of formula I according to claim 1, wherein R² is -C(O)O-lower
alkyl.

20

4. A compound of formula I according to claim 3, wherein R³ is hydrogen and R¹ is
hydrogen, methoxy, methyl, -SCH₃ or halogen.

25

5. A compound of formula I according to claim 4, which is
ethyl 3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepine-10-

carboxylate,
ethyl 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepine-10-

carboxylate.
6. A compound of formula I according to claim 3, wherein R³ is -CH₂OH,
-(CH₂)₂-methylenedioxyphenyl, methyl, -CH₂-indolyl, optionally substituted by methoxy,
or is CH₂-phenyl, substituted by -SO₂CH₃, phenyl, -OCF₃, -N(CH₂)₂, NO₂ or methoxy,
and R¹ is methoxy, chloro or bromo.

30

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

Ethyl 3-methoxy-7-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepine-
10-carboxylate,

35

ethyl 3-methoxy-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
benzodiazepine-10-carboxylate,

AMENDED SHEET

b

- 51 -

- ethyl 7-hydroxymethyl-3-methoxy-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]-
benzodiazepine-10-carboxylate,
ethyl 3-methoxy-7-(3-methoxybenzyl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]-
benzodiazepine-10-carboxylate,
5 ethyl 3-methoxy-7-[(7-methoxy-1*H*-indol-3-yl)methyl]-9*H*-imidazo[1,5-
a][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate,
ethyl 3-bromo-7-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]-
benzodiazepine-10-carboxylate;
ethyl 3-bromo-7-(3-methoxy-benzyl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]-
10 benzodiazepine-10-carboxylate,
ethyl 7-[2-benzo[1,3]dioxol-5-yl]-ethyl]-3-chloro-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate,
ethyl 7-(4-methanesulfonyl-benzyl)-3-methoxy-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate,
15 ethyl 3-methoxy-7-[(biphenyl-4-yl)methyl]-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]-
benzodiazepine-10-carboxylate,
ethyl 3-methoxy-7-(4-trifluoromethoxy-benzyl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate,
ethyl 3-chloro-7-(4-nitro-benzyl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]-
20 benzodiazepine-10-carboxylate,
ethyl 7-(4-dimethylamino-benzyl)-3-methoxy-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate or
ethyl 3-bromo-7-(4-dimethylamino-benzyl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]-benzodiazepine-10-carboxylate.

25

8. A compound of formula I according to claim 1, wherein R² is the group
3-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl.

9. A compound of formula I according to claim 8, wherein R³ is hydrogen and R¹ is
hydrogen, methoxy, methyl, -SCH₃ or halogen.

30

10. A compound of formula I according to claim 9, which is
10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-methoxy- 9*H*-imidazo[1,5-
a][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-methyl-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-
35 *d*][1,4]benzodiazepine,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-bromo-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-

AMENDED SHEET

- 52 -

- d*[1,4]benzodiazepine,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-methylsulfanyl-9*H*-imidazo[1,5-
a][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-
5 *d*][1,4]benzodiazepine,
10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluoro-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]benzodiazepine,
3-chloro-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]benzodiazepine or
10 3-chloro-10-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]benzodiazepine.

11. A compound of formula I according to claim 8, wherein R³ is
-CH₂-indolyl or -CH₂-phenyl, optionally substituted by -N(CH₃)₂ and R¹ is chloro or
bromo.

15

12. A compound of formula I according to claim 11, which is
3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-(4-dimethylamino-benzyl)-3-bromo- 9*H*-
imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine,
3-Chloro-10-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-7-(1*H*-indol-3-ylmethyl)-9*H*-
20 imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine or
7-Benzyl-3-chloro-10-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-9*H*-imidazo[1,5-
a][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine.

13. A medicament containing one or more compounds of formula I in accordance
25 with claims 1 – 12 or a compound selected from the group of
ethyl 9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[3,4-*d*][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate,
ethyl 3-fluoro-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate,
ethyl 3-chloro-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*][1,4]benzodiazepine-10-
30 carboxylate
and
ethyl 3-methyl-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[3,4-*d*][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate.
as claimed in claims 1 to 9 and pharmaceutically acceptable excipients.

35

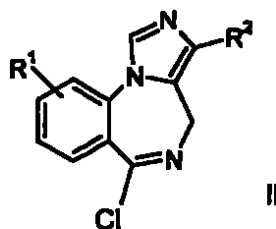
14. A medicament according to claim 13 for the treatment of diseases related to the
GABA A α5 subunit.

AMENDED SHEET

14

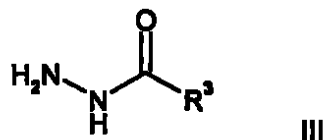
15. A process for preparing a compound of formula I as described in claims 1 to 12, which process comprises

a) reacting a compound of formula

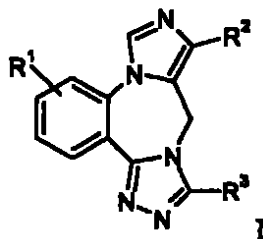


5

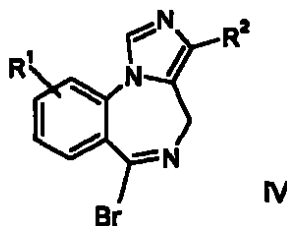
with a compound of formula



to give a compound of formula



10 wherein the substituents R¹ – R³ have the significances given in claim I, or
b) reacting a compound of formula



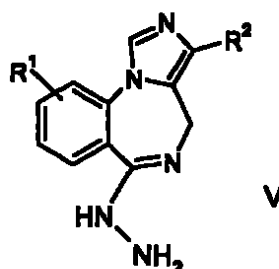
with

15



to give a compound of formula

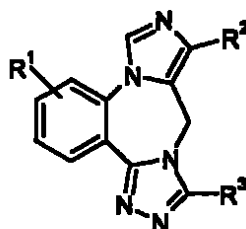
- 54 -



and cyclizing this compound with



to a compound of formula



5

wherein R^1 - R^3 have the significances given in claim 1, or

c) modifying one or more substituents R^1 - R^3 within the definitions given above, and if desired, converting the compounds obtained into a pharmaceutically acceptable acid addition salt.

10

16. A compound of formula I according to any one of claims 1 to 12, whenever prepared by a process as claimed in claim 15 or by an equivalent method.

17. The use of a compound of formula I in accordance with claims 1 to 12 or a compound selected from the group of

15

ethyl 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate, ethyl 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate,

ethyl 3-chloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate,

20

10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine,

10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine,

3-chloro-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine and

25

ethyl 3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-

- 55 -

carboxylate

for the treatment of diseases.

18. The use of a compound of formula I according to claims 1 to 12 or a compound selected from the group of

5 ethyl 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate,
ethyl 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate,

ethyl 3-chloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate,

10 10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]benzodiazepine,

10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]benzodiazepine,

3-chloro-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-

15 d][1,4]benzodiazepine and

ethyl 3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate

for the preparation of a medicament for the treatment of cognitive disorders.

19. The use of a compound of formula I according to claims 1 to 12 or a compound
20 selected from the group of

ethyl 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-carboxylate,

ethyl 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate,

25 ethyl 3-chloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate,

10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]benzodiazepine,

10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]benzodiazepine,

30 3-chloro-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-
d][1,4]benzodiazepine and

ethyl 3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepine-10-
carboxylate

for the preparation of a medicament for the treatment of Alzheimer's disease.

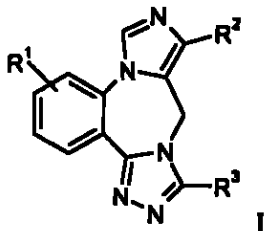
AMENDED SHEET
17

66

DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR GABA A

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención describe los compuestos de fórmula



5 en donde

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo o alquiltio inferior;

10 R² es -C(O)O-alquilo inferior, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo ó 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, cuyos anillos pueden estar sustituidos por alquilo inferior, trifluorometilo o cicloalquilo;

15 R³ es hidrógeno, alquilo inferior, -(CH₂)ₙ-cicloalquilo, -(CH₂)ₙ-halógeno, -(CH₂)ₙ-piridin-4-ilo, o -(CH₂)ₙ-fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alcoxilo inferior, halógeno, -SO₂CH₃, fenilo, OCF₃, nitro, CF₃, -NR₂, o es -(CH₂)ₙ-indolilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior o alcoxilo inferior, o es pirrolidinil-5-oxo, -C(O)-NR₂, -(CH₂)ₙ-OH, -(CH₂)ₙ-NR₂ o -(CH₂)ₙ-benzo[1,3]dioxol;

R es hidrógeno o alquilo inferior; y

n es 0, 1, 2 o 3;

25 y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables,

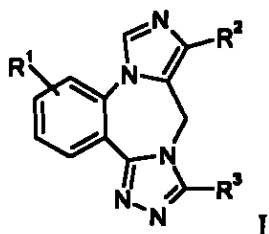
con la excepción de los siguientes compuestos:

- Etil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzo-
diazepina-10-carboxilato,
10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-
5 a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina,
etil 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
benzodiazepina-10-carboxilato,
10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoro-9H-
imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
10 etil-3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
benzodiazepina-10-carboxilato y
3-cloro-10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo
[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina.

- Estos compuestos presentan una buena afinidad para el
15 receptor GABA A $\alpha 5$ y por consiguiente son útiles durante el
tratamiento de enfermedades, relacionadas con este
receptor.

DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA COMO MODULADORES DEL RECEPTOR GABA A

La presente invención se refiere a derivados sustituidos de imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4] benzodiazepina de la siguiente fórmula



en donde

- R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alcoxilo inferior, hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo o alquiltio inferior;
- R^2 es -C(O)O-alquilo inferior, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-il o 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, cuyos anillos pueden ser sustituidos por alquilo inferior, trifluorometilo o cicloalquilo;
- R^3 es hidrógeno, alquilo inferior, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -halógeno, $-(CH_2)_n$ -piridin-4-ilo, o $-(CH_2)_n$ -fenilo, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alcoxilo inferior, halógeno, $-SO_2CH_3$, fenilo, OCF_3 , nitro, CF_3 , $-NR_2$, o es $-(CH_2)_n$ -indolilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior o alcoxilo inferior, o es pirrolidinil-5-oxo, $-C(O)-NR_2$, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-NR_2$ o $-(CH_2)_n$ -benzo[1,3]dioxol;
- R es hidrógeno o alquilo inferior; y
- n es 0, 1, 2 o 3;

y con sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables

con la excepción de los siguientes compuestos:

- 5 Etil 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato,
- 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4] benzodiazepina,
- etilo 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato,
- 10-(3-cicopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoro-9H-imidazo [1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
- etilo 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato,
- 3-cloro-10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina y
- etil 3-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato.

Los derivados específicos imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo-[4,3-d][1,4]benzodiazepina anteriormente mencionados ya han sido descritos (Heterocycles, Vol.39, No 2, 1994), aunque, en este documento se menciona que estos compuestos muestran de manera inesperada afinidades bajas por BzR (receptor de benzodiazepina) y por lo tanto carentes de actividad ansiolítica. Sorprendentemente, se acaba de encontrar que esta clase de compuestos muestra gran afinidad y selectividad por los sitios de unión del receptor GABA A α 5 y puede ser útil como potenciador cognitivo o para el tratamiento de trastornos cognitivos como la enfermedad de Alzheimer.

Los receptores para el mayor neurotransmisor inhibitorio, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), están divididos en dos clases principales: (1) Receptores GABA A, que son miembros de la superfamilia de canales de iones dependientes de ligando y (2) receptores GABA B, que son miembros de la familia de los receptores de unión de la proteína G. El complejo receptor de GABA A que es un polímero de proteína heteropentamérico unido a membrana está compuesto principalmente por las subunidades α , β y γ .

Actualmente han sido clonadas y secuenciadas 21 subunidades del receptor GABA A. Tres tipos de subunidades (α , β y γ) son necesarias para la construcción de receptores recombinantes de GABA A que más estrechamente imita las funciones bioquímicas, electrofisiológicas y farmacológicas de los receptores GABA A nativos obtenidos de células cerebrales de mamífero. Existen fuertes evidencias que el sitio de unión de la benzodiazepina reside entre las subunidades α y γ . Entre los receptores recombinantes de GABA A, el $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ imita muchos de los efectos de los subtipos clásicos BzR de tipo I, mientras que los canales de iones $\alpha 2\beta 2\gamma 2$, $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ son definidos como BzR tipo II.

Ha sido demostrado por McNamara y Skelton en *Psychobiology*, 21:101-108 que el receptor agonista inverso β -CCM de benzodiazepina 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 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 GABA A $\alpha 5$ o agonista inverso total que está relativamente libre de actividad en los sitios de unión de los receptores GABA A $\alpha 1$ y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$ puede ser utilizado para suministrar un medicamento que es útil para potenciar la cognición con actividad espasmódica reducida o sin ella. También es posible usar los agonistas inversos de GABA A $\alpha 5$ que no están libres de actividad en los sitios de unión de los receptores GABA A $\alpha 1$ y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$ pero que son funcionalmente selectivos para las subunidades contenedoras de $\alpha 5$. Sin embargo, se prefieren los agonistas inversos que son selectivos para las subunidades $\alpha 5$ de GABA A y que son relativamente libres de actividad en los sitios de unión de los receptores GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

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

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.

Tal como se usa aquí, el término "alquilo inferior" indica un grupo alquilo de cadena simple o ramificada que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butil 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, iodo, 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 "alquiltio inferior" significa el grupo -S-C₁₋₇-alquilo.

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 GABA A $\alpha 5$ y están
5 relativamente libres de actividad en los sitios de unión de los receptores GABA A $\alpha 1$ y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$.

Compuestos preferidos de fórmula I para el uso en las anteriormente mencionadas enfermedades son aquéllos, en que R^2 es el grupo -C(O)O-alquilo inferior.

10 Ejemplos preferidos son los compuestos del grupo, en donde R^3 es hidrógeno y R^1 es hidrógeno, metoxilo, metilo, -SCH₃ o halógeno, por ejemplo los siguientes compuestos:

Etil 3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

15 etil 3-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

etil 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

etil 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato,
20

etil 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato o

etil 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato.

25 Compuestos aún más preferidos de este grupo son aquéllos, en donde R^3 es -CH₂OH, -(CH₂)₂-metilenodioxifenilo, metilo, -CH₂-indolilo, opcionalmente sustituido por metoxilo, o es CH₂-fenilo, sustituido por -SO₂CH₃, fenilo, -

OCF₃, -N(CH₂)₂, NO₂ o metoxilo, y R¹ es metoxilo, cloro o bromo, por ejemplo los siguientes compuestos:

- Etil-3-metoxi-7-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo
[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,
- 5 etil-3-metoxi-7-(1H-indol-3-ilmetil)-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,
etil-7-hidroximetil-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,
etil-3-metoxi-7-(3-metoxibencil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]
- 10 triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,
etil 3-metoxi-7-[(7-metoxi-1H-indol-3-il)metil]-9H-imidazo-
[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-
carboxilato,
etil-3-bromo-7-(1H-indol-3-ilmetil)-9H-imidazo[1,5-a]-
- 15 [1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato,
etil-3-bromo-7-(3-metoxi-bencil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato,
etil 7-[2-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-3-cloro-9H-imidazo-
[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-
- 20 carboxilato,
etil 7-(4-metanosulfonil-bencil)-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a]
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,
etil-3-metoxi-7-[(bifenil-4-il)metil]-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,
- 25 etil 3-metoxi-7-(4-trifluorometoxi-bencil)-9H-imidazo[1,5-
a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,
etil 3-cloro-7-(4-nitro-bencil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato,

etil 7-(4-dimetilamino-bencil)-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[4,3d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato o
etil 3-bromo-7-(4-dimetilamino-bencil)-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[4,3d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

- 5 Compuestos aún más preferidos para el uso en las
anteriormente mencionadas enfermedades son aquéllos en que
R² es el grupo 3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilo.

Ejemplos preferidos son los compuestos de este grupo,
en donde R³ es hidrógeno y R¹ es hidrógeno, metoxilo,
10 metilo, -SCH₃ o halógeno, por ejemplo, los siguientes
compuestos:

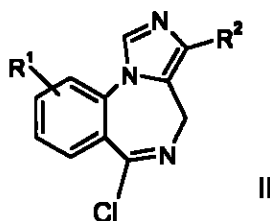
- 10-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-3-metoxi-9H-
imidazo[1,5a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-3-metil-9H-
15 imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3d][1,4]benzodiazepina,
10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-3-bromo-9H-
imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3d][1,4]benzodiazepina,
10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-3-metilsulfanil-9H-
imidazo[1,5a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
20 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-9H-imidazo[1,5-
a][1,2,4]triazolo[4,3d][1,4]benzodiazepina,
10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-3-fluoro-9H-
imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo [4,3d][1,4]benzodiazepina,
3-cloro-10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo)-9H-
25 imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3d][1,4]benzodiazepina o
3-cloro-10-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo)-9H-imidazo-
[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3d][1,4] benzodiazepina.

Aún más preferidos son los compuestos del grupo, en

donde R^3 es $-\text{CH}_2\text{-indolilo}$ o $-\text{CH}_2\text{-fenilo}$, opcionalmente sustituido por $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y R^1 es cloro o bromo, por ejemplo los siguientes compuestos:

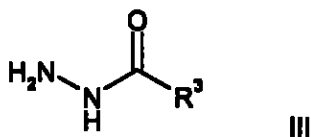
- 10- (3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7- (4-dimetilamino-
 5 bencil)-3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d]-
 [1,4]benzodiazepina,
 3-Cloro-10- (5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-7- (1H-
 indol-3-ilmetil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d]-
 [1,4]benzodiazepina o
 10 7-Bencil-3-cloro-10- (5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-
 9H-imidazo[1,5a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina.

Los presentes compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser preparados por métodos conocidos en el campo, por ejemplo, por procesos
 15 descritos a continuación, el cuál comprende
 a) reaccionando un compuesto de fórmula



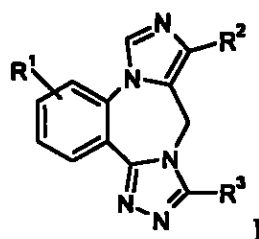
con un compuesto de fórmula

20



para dar un compuesto de fórmula

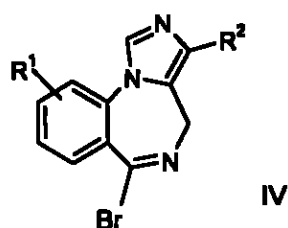
-11-



en donde los sustituyentes $R^1 - R^3$ tiene el significado dado anteriormente, o

b) reaccionando un compuesto de fórmula

5

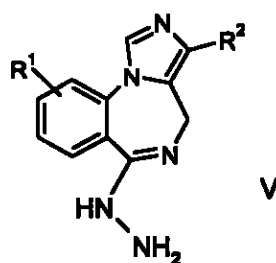


con

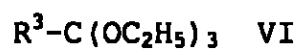


para dar un compuesto de fórmula

10

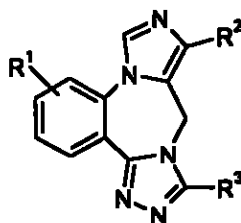


y ciclando ese compuesto con



para proporcionar un compuesto de fórmula

15



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

c) modificando uno o más sustituyentes R^1-R^3 dentro de las definiciones dadas anteriormente, y

5 si se desea, convirtiendo los compuestos obtenidos en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con la variante de reacción a) puede prepararse como sigue: Un compuesto de fórmula II, por ejemplo etil éster del ácido

10 6-cloro-8-metoxi-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico o etil éster del ácido 6-cloro-8-metil-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico o etil éster del ácido 6-cloro-8-bromo-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-carboxílico es tratado con un compuesto de
15 fórmula III, por ejemplo con formilhidracina, acetidrazina, hidrazida del ácido indol-3-acético, dimetilaminoacetildrazida o similares. La reacción se lleva a cabo en presencia de N,N-dimetil-p-toluidina, o N-etildiisopropilamina o incluso sin una base y se calienta
20 bajo reflujo en clorobenceno o p-xileno durante algunas horas.

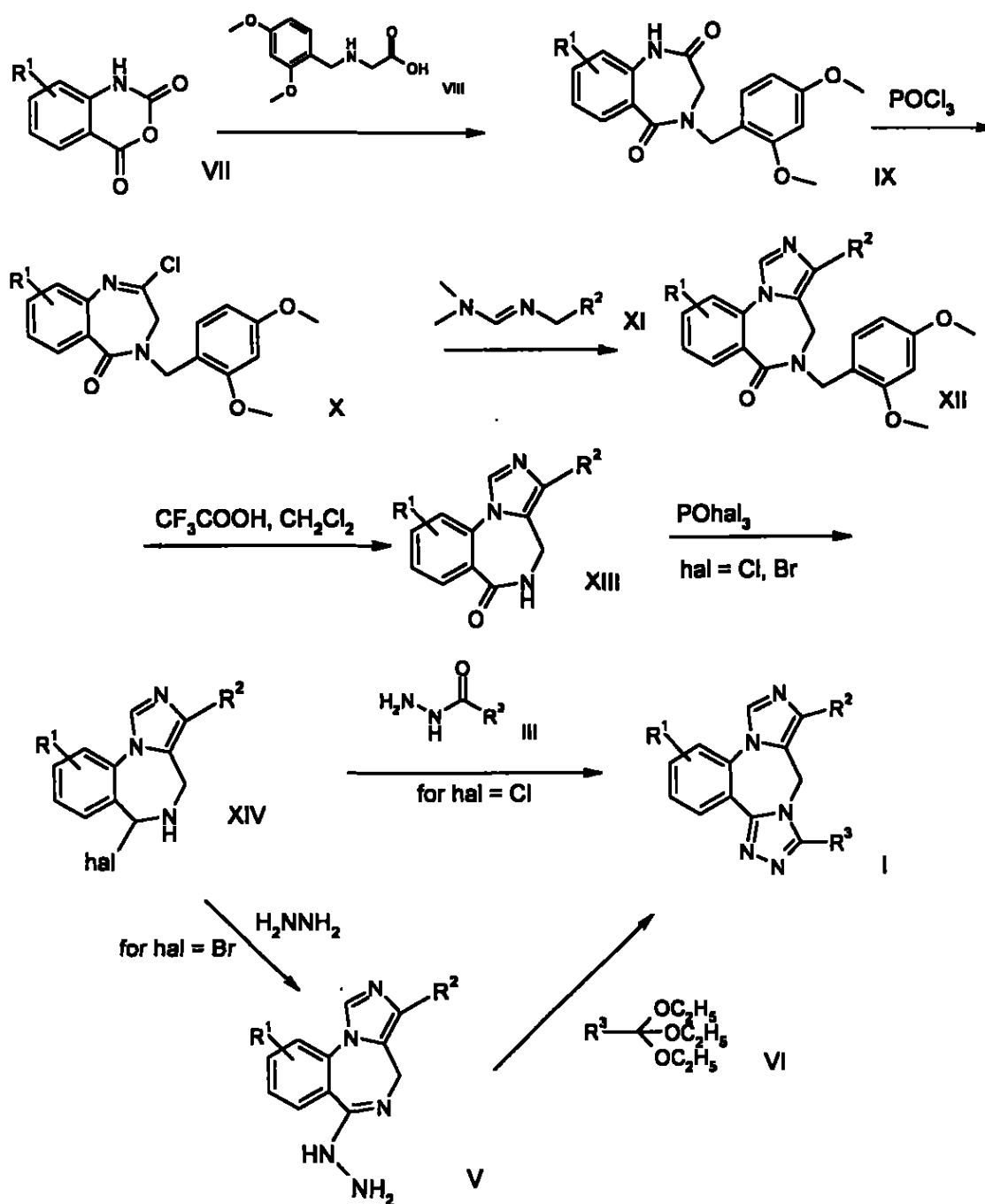
De acuerdo con la variante del proceso b) los compuestos de fórmula I puede ser preparado de la siguiente manera: Un compuesto de fórmula IV, por ejemplo
25 etil éster del ácido 6,8-dibromo-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico o 6-bromo-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-metilsulfanil-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azuleno es tratado con una solución anhidra de

hidracina. Un solvente adecuado es THF. La mezcla resultante se calienta durante algunas horas. Después de enfriar y evaporar, el sólido puede usarse directamente en el siguiente paso. El sólido obtenido se trata entonces
5 con el correspondiente compuesto de fórmula VI, por ejemplo con trietil ortoformato en un alcohol, como el etanol. La mezcla se calienta bajo reflujo durante muchas horas.

La formación de sales se efectúa a temperatura
10 ambiente de acuerdo con métodos que son conocidos *per se* y que son familiares para cualquier entendido en el campo. No sólo son posibles sales con ácidos inorgánicos, sino que también lo son con ácidos orgánicos. Hidrocloruros, hidrobromuros, sulfatos, nitratos, citratos, acetatos,
15 maleatos, succinatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos y similares son ejemplos de estas sales.

El siguiente esquema 1 describe los procesos para la preparación de compuestos de fórmula I en más detalle. Los materiales iniciales son compuestos conocidos o pueden ser
20 preparados de acuerdo con métodos conocidos en el campo, por ejemplo de acuerdo con esquemas 2, 3 y 4.

Esquema 1
Scheme 1



Los sustituyentes dados en el esquema 1 están descritos
5 anteriormente.

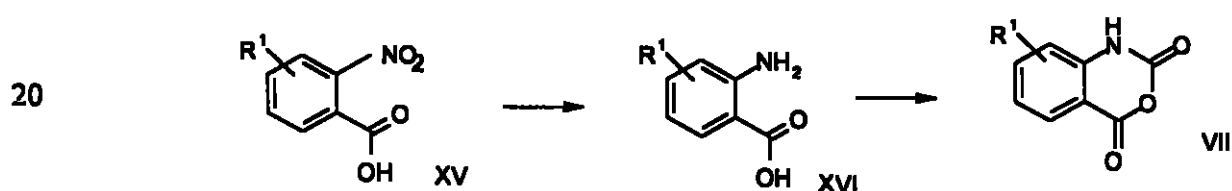
De acuerdo con el esquema 1 un compuesto de fórmula I

puede prepararse como sigue: Un compuesto correspondiente de fórmula VII, una 2H-3,1 benzoxazina-2,4(1H)5 diona R¹-sustituída, y ácido (2,4-dimetoxi-bencilamino)-acético (VIII) es suspendido en p-xileno y es calentado bajo argón durante alrededor de 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, sobrevino una cristalización espontánea. El compuesto de fórmula IX obtenido se disuelve en tolueno en presencia de N,N-dimetil-p-toluidina. Se añade entonces cloruro de óxido fosfórico y la solución es calentada y después de la conclusión de la reacción el tolueno es evaporado. El compuesto obtenido de fórmula X se disuelve entonces en THF y añadido a una mezcla de una solución enfriada de diisopropilamida de litio THF y etil éster del ácido (E)-(dimetilamino-metilenamino)-acético o de (E/Z)-N'(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il-metil-dimetil-formamidina. En otro paso más el compuesto obtenido de fórmula XII se disuelve en una mezcla de CH₂Cl₂ y ácido trifluoroacético y tratado entonces con ácido trifluorometanosulfónico. El compuesto obtenido de fórmula XIII es purificado de forma convencional. Una mezcla de ese compuesto y N,N-dimetil-p-toluidina es disuelta en clorobenceno bajo argón y cloruro de óxido fosfórico o bromuro es añadido entonces a temperatura ambiente y la mezcla es calentada en reflujo. El compuesto obtenido de fórmula XIV es purificado por métodos conocidos. Si "hal" en fórmula XIV es cloruro, un compuesto de fórmula I puede obtenerse por reacción de un compuesto de fórmula XIV, por ejemplo el compuesto etil

éster del ácido 6-cloro-8-metoxi-4*H*-2,5*b*-triazabenzo[e]azuleno-3-carboxílico, con la formilhidracina correspondiente de fórmula III. La reacción se lleva a cabo en la presencia de *N,N*-dimetil-*p*-toluidina, o *N* etildiisopropilamina o incluso sin una base y es calentado en clorobenceno o *p*-xileno bajo reflujo. Si "hal" en fórmula XIV es bromo, un compuesto de esta fórmula, por ejemplo etil éster del ácido 6,8-dibromo-4*H*-2,5*b*-triazabenzo[e]azulen-3-carboxílico, es tratado con una solución anhidra de hidracina y el compuesto sólido obtenido de fórmula V puede usarse directamente en el último paso de reacción. Finalmente, un compuesto de fórmula I es obtenido por calentamiento bajo reflujo una mezcla de un compuesto de fórmula V en etanol, que contiene trietilortoformato.

Preparación de los materiales iniciales

Esquema 2



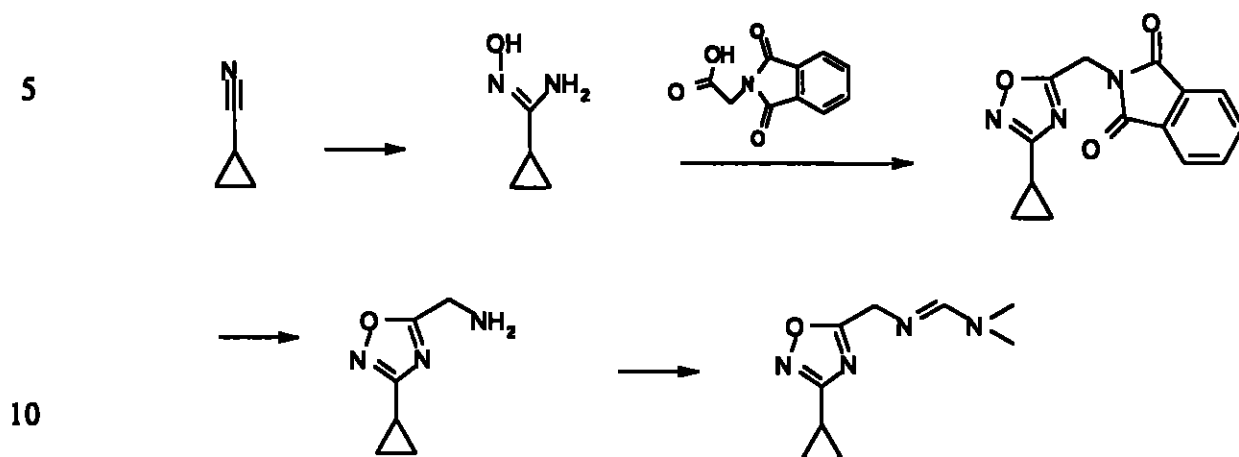
R

R^1 en esquema 2 tiene el significado dado anteriormente.

De acuerdo con el esquema 2 se prepara el material inicial de fórmula VII. Un compuesto de fórmula XV es hidrogenado de forma convencional al correspondiente ácido 2-aminobenzoico de fórmula XVI. Este compuesto se disuelve entonces en dioxano y tratado con

bis(triclorometil)carbonato bajo reflujo.

Esquema 3



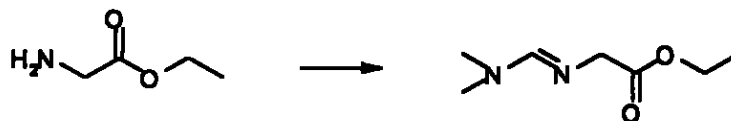
El esquema 3 describe la preparación de los materiales iniciados conocidos. Los procesos para la preparación de estos compuestos son también conocidos o pueden llevarse a

15 cabo de forma análoga a los métodos conocidos. Por ejemplo, N-[(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-ftalimida es preparado por reacción de N-ftaloilglicina en DMF y 1,1'Carbonildiimidazol, y seguido por la adición de ciclopropanocarboxamidoxima. La N-[(3-ciclopropil-1,2,4-

20 oxadiazol-5-il)metil]ftalimida obtenida es disuelta entonces en 1,2-dicloroetano y se añade N-metilhidracina. El 4(aminometil)-3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol obtenido es tratado entonces con N,N-dimetil formaldehído dietil acetal y calentado a 130°C y el material inicial deseado

25 (E/Z)-N'-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil-N,N-dimetilformamidina es obtenido.

Esquema 4



De acuerdo con el esquema 4 el material inicial etil éster del (E)-(dimetilamino-metilenamino)acético puede ser preparado de una mezcla de glicina y N,N-dimetilformamidadietilacetal en etanol.

Como se ha mencionado al principio, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicamente valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son ligandos para los receptores para GABA A que contienen la subunidad $\alpha 5$ y son por lo tanto útiles en la terapia donde es necesaria la potenciación de la cognición.

Los compuestos fueron investigados de acuerdo con las pruebas dadas hasta aquí.

15 Preparación de membrana y ensayo de unión

La afinidad de los compuestos en los subtipos de receptor GABA A se midieron por competición para [3 H]flumazenil (85 Ci/mmol; Amersham) unido a células SF9 expresando receptores de rata 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 celulares fueron suspendidos en tampón Krebs-tris (4.8 mM KCl, 1.2 mM CaCl_2 , 1.2 mM MgCl_2 , 120 mM NaCl, 15 mM Tris; pH 7.5; tampón de ensayo de unión), homogeneizado por polytron para cs. 15 seg en hielo y centrifugado en UZ por 30 min a 4°C (100000 g; rotor: TFT

4594 = 300000 rpm). Los pellets celulares fueron resuspendidos en tampón Krebs-tris y homogeneizado por polytron para cs. 15 seg en hielo. Se prepararon alícuotas de 1 ml, se midió la proteína por el (método Bradford) y
5 las alícuotas de membrana resultantes se almacenaron a -70 °C.

Los ensayos de unión de radioligandos se llevaron a cabo en un volumen de 200 µL (placas de 96 pocillos) que contienen 100 µL de células, [³H]flumazenil a una
10 concentración de 1 nM para las subunidades α1α2α3 y 0.5 nM para la subunidad α5 y el compuesto prueba en el rango de 10⁻¹⁰ - 3 x 10⁻⁶ M. Las uniones inespecíficas se definieron por 10⁻⁵ M de diazepam y típicamente representadas por menos del 5 % del total de unión. Los ensayos se incubaron
15 hasta equilibrio durante 1 hora a 4°C y sedimentado en uni-filtros GF/C (Packard) por filtración usando un sedimentador Packard y limpiando con tampón de lavado enfriado (50 mM Tris; pH 7.5). Después de secar, la radioactividad retenida en el filtro se detectó por
20 conteo de centelleo líquido. Los valores de K_i se calcularon usando Excel-Fit (Microsoft) y son resultado de dos determinaciones.

Los compuestos de los ejemplos acompañantes fueron probados en los ensayos descritos anteriormente, y se
25 halló que todos poseían un valor de K_i para el desplazamiento de [³H]flumazenil de la subunidad α5 del receptor GABA A de rata de 100 nM o menos. En una realización preferida los compuestos de la invención están

selectivamente unidos a la subunidad $\alpha 5$ respecto a las subunidades, $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

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

Ejemplo No.	Ki [nM] ra1	Ki [nM] ra2	Ki [nM] ra3	Ki [nM] ra5
1	30.6	57.6	39.2	1.3
6	407.8	361.5	148.8	10.8
13	34.9	55.5	23.7	1.2
19	480.9	500.1	482.3	14.5
20	802.7	283.9	190.9	10.7
25	95.3	122.8	107.4	5.9
37	295.8	266.1	162.0	8.2
47	694.5	224.6	100.3	13.1
50	1002.9	409.4	220.1	14.4
54	64.6	148.0	108.2	12.9
Ejemplo No.	Ki [nM] ra1	Ki [nM] ra2	Ki [nM] ra3	Ki [nM] ra5
69	359.8	308.4	158.1	7.0
61	67.3	53.0	18.9	1.3
63	12.5	10.7	5.6	0.6

5 Los compuestos de fórmula I tanto como sus sales de adición ácida farmacéuticamente utilizables pueden ser usados como medicamentos, pej. en la forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse oralmente, pej. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. La

10

administración puede también efectuarse rectalmente, peñ. en forma de supositorios, o parenteralmente, peñ. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición
5 ácida pueden ser procesadas con excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes, para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales etc. pueden
10 usarse como excipientes peñ. para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son peñ. aceites vegetales, ceras, grasas, polioles líquidos o semilíquidos etc.

Excipientes adecuados para la elaboración de
15 soluciones o jarabes son peñ. agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa etc.

Excipientes adecuados para soluciones inyectables son peñ. agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales etc.

20 Excipientes adecuados para supositorios son peñ. aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos etc.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener preservadores, solubilizadores, estabilizadores,
25 agentes humidificantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, potenciadores del sabor, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias

terapéuticamente valiosas.

La dosis puede variar dentro de amplios rangos y, por supuesto, se adecuará según las necesidades de cada caso en particular. En general, en caso de administración oral, 5 será apropiada una dosis diaria de 10 a 1000 mg por persona de un compuesto de fórmula general I, aunque el límite superior anteriormente descrito puede superarse cuando sea necesario.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente 10 invención sin limitarla. Todas las temperaturas se dan en grados Celsius.

Intermediario A

Ácido (2,4-Dimetoxi-bencilamino)-acético

Este intermediario es conocido¹ y puede ser preparado por 15 métodos, conocidos en el campo, por ejemplo de la siguiente forma:

Se disolvieron 100 g de glicina (1.33 mol) en 1 N de NaOH (1.6 L) y se trataron con una solución de 2,4-dimetoxibenzaldehído (200 g, 1.20 mol) en MeOH (800 mL). 20 La solución resultante se hidrogenó sobre 10 % Pd/C (40 g) a 1.1 bar de H₂, durante 2 h a ta. El catalizador se filtró y se lavó con MeOH (500 mL). El filtrado se concentró en cs. 2 L por destilación de todo el MeOH. La solución acuosa resultante se enfrió en hielo, y se 25 acidificó a pH 4 con 3 N de HCl (ca. 500 mL), causando la precipitación del producto. El sólido blanco se filtró, y se lavó con agua helada (200 mL). Los cristales húmedos se secaron a 60 °C, primero a 25 mbar toda la noche, luego a

0.1 mbar durante 8 h. Se obtuvieron 232 g (85 %), contaminado con un 3 % de NaCl, pero que se usó sin más purificación. pf 115 °C. m/z 225 (M)

Intermediario B

5 Etil éster del ácido (E)-(Dimetilamino-metilenamino)-acético

Este intermediario es conocido² y puede ser preparado por métodos, conocidos en el campo, por ejemplo de la siguiente forma:

10 Método A

Una mezcla de Glicina (69.8 mL, 0.8 mol) y N,N-dimetilformamida dietilacetel (69.8 5 mL, 4.0 mol) se calentó bajo reflujo y el etanol formado se eliminó por métodos de trampa de Dean-Stark. Destilación. Rendimiento:

15 108.4 g (86 %): pe 120-122 °C / 28 mbar.

Método B

Se disolvió etil éster de glicina HCl en porciones en 10 % de Na₂CO₃ acuoso. La solución resultante se saturó con NaCl, se filtró, y el filtrado se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ (400 mL). La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó cuidadosamente. El residuo se destiló a 45 °C/18 mbar. Se obtuvo etil éster de glicina (32 g, 43 %) como un líquido incoloro.

25 Se disolvió etil éster de glicina (35 g, 339 mmol) en N,N-dimetilformamida dietil acetel (64 mL, 373 mL) y se calentó a 130 °C. El etanol se destiló (ca. 20 mL) mediante métodos de trampa de Dean-Stark. El residuo se destiló a 110 °C/18 mbar. Se obtuvo un líquido amarillento (52 g, 97 %). m/z

159 (M+H).

Intermediario C

(E/Z)-N'-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-N,N-dimetil-formamidina

5 Paso 1

N-[(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]ftalimida

Se disolvió N-Ftaloilglicina (90.7 g, 442 mmol) en porciones (por la aglomeración) en DMF (500 mL). Se añadió 1,1'-Carbonildiimidazol (78.9 g, 486 mmol) en porciones
10 (atención a evolución de CO). La suspensión resultante se calentó a 80 °C durante 20 min. y luego se enfrió a ta, luego se añadió ciclopropanocarboxamidoxima¹ y se calentó a 110°C durante 2 h. La solución se enfrió a ta, entonces se vertió en agua (4 L), se agitó durante 15 min,
15 se filtró, se lavó con agua (400 mL) y se secó. Rendimiento: 104 g (87 %). Pf 115 °C. m/z 269 (M).

Paso 2

4-(Aminometil)-3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol

20 Se disolvió N-[(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)metil]-ftalimida (104 g, 387 mmol) en 1,2-dicloroetano (500 mL), se añadió N-metilhidracina (22.4 mL, 426 mmol) y la solución se sometió a reflujo durante 5 h. La suspensión se enfrió en hielo, el precipitado (2-metil-2,3-dihidro-
25 ftalazina-1,4-diona) se filtró y se lavó con 1,2-dicloroetano (100 mL). El filtrado se evaporó y el residuo se destiló a 70 °C/0.4 mbar (bat-T 100-150 °C). Rendimiento: 39.3 g (73 %). m/z 139 (M).

Paso 3

(E/Z)-N'-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-N,N-dimetil-formamidina

Se disolvió 4-(Amino metil)-3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol
 5 (39.3 g, 282 mmol) en N,N-dimetilformaldehído dietil acetal
 (77 mL, 451 mmol) y se calentó a 130 °C hasta que todo el
 EtOH se destiló (condensador Hickmann). Se aplicó entonces
 el vacío para eliminar el exceso de reactivo y entonces el
 producto se destiló a 140-150 °C baño-T / 0.1 mbar.
 10 Rendimiento: 49.3 g (90 %). m/z 195 (MH⁺).

Ejemplo 1

**Etil 3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
 benzodiazepina-10-carboxilato**

Paso 1

15 **6-Metoxi-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1 H)-diona**

Este intermediario es conocido³ y puede prepararse por
 métodos, conocidos en el campo, por ejemplo de la siguiente
 manera:

Se disolvió ácido 2-Amino-5-metoxibenzoico (19.3 g, 115
 20 mmol) en dioxano (200 mL), se trató con bis(triclorometil)
 carbonato (11.3 g, 38 mmol) y sometido a reflujo durante 1
 h. La suspensión se enfrió a ta, los cristales se enfriaron
 y se lavaron con dioxano (20 mL). el licor madre se evaporó
 y el residuo se cristalizó con etil acetato. Rendimiento:
 25 20.9 g (94 %). pf 244°C (dec). m/z 193 (M).

Paso 2

**4-(2,4-Dimetoxi-bencil)-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-benzo[e]-
 [1,4]diazepina-2,5-diona**

Se suspendieron 6-Metoxi-2H-3,1-benzoxazina-2,4(1H)-diona (23 g, 119 mmol) y ácido (2,4-dimetoxi-bencilamino)-acético¹ (27 g, 120 mmol) en p-xileno (500 mL) y calentado bajo argón en reflujo (140 °C) durante 2 h. La solución caliente
 5 se enfrió a ta, para que se diera la cristalización espontánea. Los cristales se filtraron y se lavaron con p-xileno (50 mL). Rendimiento: 39 g (92 %). pf 196 °C. m/z 356 (M).

Paso 3

10 2-Cloro-4-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-metoxi-3,4-dihidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona

Se mezclaron 4-(2,4-Dimetoxi-bencil)-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-benzo[e]-[1,4]diazepina-2,5-diona (23.7 g, 67 mmol) y N,N-dimetil-p-toluidina (19.2 mL, 133 mmol) en tolueno (200
 15 mL) y calentado a 100 °C. Entonces se añadió gota a gota de cloruro de óxido fosfórico (6.7 mL, 73 mmol) y se calentó a 100 °C de forma continuada durante 2.5 h. La solución roja oscura resultante se evaporó y el residuo se redisolvió en THF (150 mL) y se usó directamente en el paso
 20 siguiente.

Paso 4

Etil éster del ácido 5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-8-metoxi-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico

25 Se disolvió hexametildisilazano (48.5 mL, 66 mmol) en THF (150 mL), se enfrió bajo argón a -70 °C, y se trató lentamente con una solución 1.6 M de n-BuLi en hexano (145 mL, 233 mmol). Después de agitar durante 1 h a -70 °C, una

-27-

solución de etil éster del ácido (E)-(dimetilamino-
metilenamino)-acético (21 g, 133 mmol) en THF (50 mL) se
añadió, y se continuó agitando durante 1 h a -70 °C.
Entonces se añadió una solución de 2-cloro-4-(2,4-dimetoxi-
5 bencil)-7-metoxi-3,4-dihidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona
(24.9 g, 66 mmol) en THF (150 mL) a -70 °C, y se dejó
calentar a 10 °C por encima cs. 1 h, entonces se enfrió
otra vez a -30 °C. Se añadió ácido acético puro (38 mL, 664
mmol) lentamente a -30 °C, la suspensión turbia se dejó
10 calentar hasta 0 °C, se añadió agua (40 mL), y la solución
resultante se sometió a reflujo durante 1 h, dejando
formar un precipitado espeso. La suspensión caliente se
diluyó con agua (450 mL), se enfrió a 30 °C, se filtró, y
los cristales blancos se lavaron con TF/agua 1:1 (400 mL),
15 y se secaron a 25 mbar/60 °C. Rendimiento: 16.7 g (56 %).
pf 204 °C. m/z 451 (M).

Paso 5

**Etil éster del ácido 8-Metoxi-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-
20 triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico**

Se suspendió etil éster del ácido 5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-
8-metoxi-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-
3-carboxílico (9.8 g, 22 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL), se enfrió
en hielo, y se diluyó lentamente con ácido trifluoroacético
25 (50 mL). La solución clara resultante se trató a 5 °C con
ácido trifluorometanosulfónico (3.8 mL, 44 mmol). La
solución roja actual se agitó a ta durante 2 h, se evaporó
hasta secarla, y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (500 mL),

y 2 x 10 % NaHCO₃ (500 mL). El producto bruto (ca. 10 g) se digirió con etil acetato caliente (100 mL), se permitió que se enfriara, y los cristales blancos (5.6 g, 85 %) se filtraron. pf 240 °C. m/z 301 (M).

5 Paso 6

Etil éster del ácido 6-Cloro-8-metoxi-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico

Se mezclaron etil éster del ácido 8-Metoxi-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico (7.5 g, 25 mmol) y N,N-dimetil-p-toluidina (10.8 mL, 75 mmol) en clorobenceno (80 mL) bajo argón. Se añadió cloruro de óxido fosfórico (3.4 mL, 37 mmol) a ta, y la mezcla se calentó a reflujo durante 3.5 h. La solución resultante se enfrió a ta, se diluyó con CH₂Cl₂/acetona 100:15 (300 mL), y
15 directamente purificado por cromatografía flash en gel de sílice en CH₂Cl₂/acetona 100:15. El producto blanco se recrystalizó por disolución en etil acetato caliente (300 mL), se concentró hasta que empezó la precipitación (ca. 100 mL). Rendimiento: 7 g (88 %). pf 186 °C. m/z 301 (M).

20 Paso 7

Etil 3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10carboxilato

Se sometieron a reflujo etil éster del ácido 6-Cloro-8-metoxi-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico (0.1 g, 0.31 mmol), formilhidracina (41 mg, 0.69 mmol), y N-etildiisopropilamina (0.054 mL, 0.31 mmol) en clorobenceno (1 mL) durante 4 h. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂/agua, la capa orgánica se secó y se evaporó. El
25

residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 30:1. pf 197 °C. m/z 325 (M).

Ejemplo 2

**Etil 3-metil-9H-imidazo[1,5a][1,2,4]triazolo[3,4d][1,4]-
5 benzodiazepina-10-carboxilato**

Paso 1

6-Metil-2H-3,1-benzoxacina-2,4(1 H)-diona

Este intermediario es conocido y puede ser preparado por métodos, conocidos en el campo, por ejemplo de la
10 siguiente manera:

Se calentó bajo reflujo Una mezcla de ácido 2-amino-5-metilbenzoico (45.2 g, 0.30 mol) y etil cloroformato (31.4 mL, 0.33 mol) en dioxano (250 mL) durante 4.5 h. Después de enfriar, se añadió cloruro de acetilo (50 mL) y se calentó
15 bajo reflujo continuado durante 4 h más. Después de enfriar, la mezcla se evaporó y el sólido resultante se digirió con terc-butil metil éter : heptano (1:1, 400 mL) calentado bajo reflujo durante 1 h. El sólido se filtró y se lavó con terc-butil metil éter: heptano (1:1, 80 mL).
20 Rendimiento: 47.7 g (90 %). m/z 177 (M).

Paso 2

**4-(2,4-Dimetoxi-bencil)-7-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[e]-
[1,4] diazepina-2,5-diona**

Una suspensión de 6-metil-2H-3,1-benzoxacina-2,4(1H)-
25 diona (18.3 g, 103 mmol) que contiene ácido (2,4-dimetoxi-bencilamino)-acético (25.6 g, 114 mmol) en p-xileno (125 mL) se calentó bajo reflujo (150 °C) durante 2.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente el precipitado se filtró

y se lavó con p-xileno (2 x 20 ml). Rendimiento: 34.1 g (97 %). m/z 341 (MH⁺).

Paso 3

2-Cloro-4-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-metil-3,4-dihidro-

5 benzo[e][1,4]diazepin-5-ona

Se mezclaron 4-(2,4-Dimetoxi-bencil)-7-metil-3,4-dihidro-1H-benzo[e]-[1,4]diazepina-2,5-diona (34.0 g, 100 mmol) y N,N-dimetil-p-toluidina (28.9 mL, 200 mmol) en tolueno (100 mL) y calentado a 100 °C. Se añadió entonces oxicloruro
10 fosfórico (10.1 mL, 110 mmol) gota a gota y se calentó a 100 °C de forma continua durante 2.5 h. La solución rojo oscura resultante se usó directamente en el paso siguiente.

Paso 4

Etil éster del ácido 5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-8-metil-6-oxo-

15 5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico

Se disolvió hexametildisilazano (68.7 mL, 330 mmol) en THF (350 mL), se enfrió bajo Argón a -70 °C, y se trató lentamente con una solución 1.6 M de n-BuLi en hexano (206 mL, 330 mmol). Después de agitar durante 1 h a -70 °C, se
20 añadió una solución de etil éster del ácido (E)-(dimetilaminometilenamino)-acético (31.6 g, 200 mmol) en THF (30 mL), y agitado continuamente durante 1 h a -70 °C. Se añadió entonces una solución de 2-Cloro-4-(2,4-dimetoxibencil)-7-metil-3,4-dihidro-benzo[e][1,4]diazepin-
25 5-ona (35.9 g, 100 mmol) (preparado como se ha descrito anteriormente) a -70 °C, y se dejó calentar hasta 10 °C durante 1 h, entonces se enfrió otra vez a -30 °C. Después de 30 min, se añadió acético ácido (57 mL) a -30 °C y la

suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió agua (57 mL) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 14 h. Después de enfriar, la mezcla se evaporó y entonces se disolvió en DCM (300 mL). Esta
5 solución se lavó con HCl (1 M, 2 x 100 mL) y 10% de carbonato de sodio hidrógeno (100 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc. Rendimiento: 17.6 g (41 %). m/z 436 (MH^+).

Paso 5

10 **Etil éster del ácido 8-Metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico**

Se suspendió etil éster del ácido 5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-8-metil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico (9.8 g, 23 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL), se enfrió
15 en hielo, y se diluyó lentamente con ácido trifluoroacético (30 mL). La solución resultante se trató a 5 °C con ácido trifluorometanosulfónico (3.0 mL, 34 mmol). La solución roja se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó entonces y se disolvió en CH_2Cl_2 (20 mL), se lavó
20 con 10 % de carbonato de sodio hidrógeno (2 x 5 mL) y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Trituración con EtOAc. Rendimiento: 9.55 g (92 %). m/z 283 (M-H^-).

Paso 6 y Paso 7 (sin aislar el etil éster del ácido 6-cloro-8-metil-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-
25 carboxílico)

Etil éster del ácido 6-Cloro-8-metil-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico y

Etil 3-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]-

benzodiazepina-10carboxilato

Se mezclaron etil éster del ácido 8-Metil-6-oxo-5,6-dihidro-4*H*-2,5,10*b*-triazabenz[e]-azulen-3-carboxílico (9.5 g, 33 mmol) y *N,N*-dimetil-*p*-toluidina (14.4 ml, 99 mmol) en clorobenceno (100 mL) bajo argón. Se añadió oxicloruro fosfórico (4.6 mL, 50 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 1.5 h. Después de enfriar, la mezcla se evaporó y se usó en el siguiente paso. La mezcla se disolvió en clorobenceno (100 mL) y entonces se añadió *N,N*-etil-diisopropilamina (5.7 mL, 33 mmol) y formilhidracina (4.4 g, 66 mmol) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla se evaporó y se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc. Rendimiento: 2.85 g (28 %). *m/z* 310 (MH⁺). *pf* 236-238 °C.

Ejemplo 3

Etil-3-isopropil-9*H*-imidazo[1,5-*a*][1,2,4]triazolo[4,3-*d*]-[1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

Paso 1**6-Isopropil-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxacina-2,4-diona**

Se calentó bajo reflujo una mezcla de ácido 2-amino-5-isopropilbenzoico (30. g, 16.7 mmol) y etil cloroformato (1.75 mL, 18.4 mmol) en dioxano (20 mL) durante 2 h. Después de enfriar, se añadió cloruro de acetilo (1.4 mL) y se calentó bajo reflujo continuado durante otras 3 h. Después de enfriar, la mezcla se evaporó y el sólido

resultante se digirió con terc-butil metil éter: heptano (1:1, 20 mL) calentado bajo reflujo durante 1 h. El sólido se filtró entonces y se lavó con terc-butil metil éter: heptano (1:1, 10 mL). Rendimiento 3.1 g (89 %). m/z 204 (M-H⁻).

Paso 2

4-(2,4-Dimetoxi-bencil)-7-isopropil-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-2,5-diona

Se calentó bajo reflujo (150 °C) una suspensión de 6-isopropil-1H-benzo[d][1,3]oxacina-2,4-diona (3.0 g, 15 mmol) que contiene ácido (2,4-dimetoxi-bencilamino)-acético (3.7 g, 16 mmol) en p-xileno (40 mL) durante 2.5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente el precipitado se filtró y se lavó con p-xileno (2 x 20 ml). Rendimiento: 4.9 g (90 %). m/z 367 (M-H⁻).

Paso 3

2-Cloro-4-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-isopropil-3,4-dihidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona

Se mezclaron 4-(2,4-Dimetoxi-bencil)-7-isopropil-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-2,5-diona (1.5 g, 4.1 mmol) y N,N-dimetil-p-toluidina (1.76 mL, 12.2 mmol) en tolueno (8 mL) y calentado a 100 °C. Se añadió entonces gota a gota oxicloruro fosfórico (559 µL, 6.1 mmol) y se calentó a 100 °C de forma continua durante 2.5 h. Después de enfriar, la mezcla se evaporó y se disolvió en THF (10 mL) y se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 4

Etil éster del ácido 5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-8-isopropil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico

- 5 Se disolvió hexametildisilazano (2.8 mL, 13.4 mmol) en THF (25 mL), se enfrió bajo Argón a -70 °C, y se trató lentamente con una solución 1.6 M de n-BuLi en hexano (8.4 mL, 13.4 mmol). Después de agitar durante 1 h a -70 °C, se añadió una solución de etil éster del ácido (E)-
- 10 (dimetilamino-metilenamino)-acético (1.28 g, 8.1 mmol) en THF (5 mL), y se agitó de forma continua durante 1 h a -70 °C. Se añadió entonces una solución de 2-cloro-4-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-isopropil-3,4-dihidro-benzo[e][1,4]-diazepin-5-ona (1.59 g, 4.1 mmol) (preparado como se ha
- 15 descrito anteriormente) a -70 °C, y se dejó calentar a 10 °C durante 1 h, entonces se enfrió otra vez a -30 °C. Después de 30 min, se añadió acético ácido (3.0 mL) a -30 °C y la suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió agua (3.0 mL) y la mezcla resultante se calentó
- 20 bajo reflujo durante 14 h. Después de enfriar, la mezcla se evaporó y entonces se disolvió en DCM (30 mL). Esta solución se lavó entonces con HCl (1 M, 2 x 15 mL) y carbonato de sodio hidrógeno (sat., 10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Cromatografía en gel de sílice eluyendo con
- 25 EtOAc :Hexano (19:1). Rendimiento: 1.9 g (99 %). m/z 464 (MH⁺).

Paso 5

Etil éster del ácido 8-Isopropil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-

2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico

Se suspendió etil éster del ácido 5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-8-isopropil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]-azulen-3-carboxílico (410 mg, 0.9 mmol) en CH₂Cl₂ (3.0 mL),
5 se enfrió en hielo, y se diluyó lentamente con ácido trifluoroacético (2.0 mL). La solución resultante se trató a 5 °C con ácido trifluorometanosulfónico (1.0 mL, 1.3 mmol). La solución roja se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó entonces y se disolvió en
10 CH₂Cl₂ (20 mL), se lavó con carbonato de sodio hidrógeno (10 %, 2 x 5 mL) y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Trituración con EtOAc. Rendimiento: 250 mg (90 %). m/z 313 (MH).

Paso 6**15 Etil éster del ácido 6-Cloro-8-isopropil-4H-2,5-10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico**

Se mezclaron etil éster del ácido 8-Isopropil-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico (1.8 g, 5.6 mmol) y N,N-dimetil-p-toluidina (2.4 mL, 16.9 mmol)
20 en clorobenceno (10 mL) bajo argón. Se añadió oxicloruro fosfórico (771 µL, 8.4 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se evaporó. Cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc. Rendimiento: 1.3 g (68
25 %).

Paso 7**Etil-3-isopropil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato**

Se calentaron bajo reflujo etil éster del ácido 6-Cloro-8-isopropil-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico (50 mg, 0.15 mmol), formilhidracina (10 mg, 0.17 mmol), y N,N-dimetil-p-toluidina (24 µL, 0.17 mmol) en clorobenceno 5 (2 mL) durante 10 h. La reacción 20 la mezcla entonces se evaporó. Cromatografía por HPLC preparativa. Rendimiento 8.7 mg (17 %) m/z 338 (M) pf 160-163 °C.

Ejemplo 4 (Método A)

Etil 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
10 benzodiazepina-10-carboxilato

Paso 1

4-(2,4-Dimetoxi-bencil)-7-bromo-3,4-dihidro-1H-benzo[e]-
[1,4]diazepina-2,5-diona

Se calentó bajo reflujo una suspensión de 6-bromo-2H-3,1-
15 benzoxazina-2,4(1H)-diona (22.0 g, 91 mmol) que contiene ácido (2,4-dimetoxi-bencilamino)-acético (22.5 g, 100 mmol) en p-xileno (200 mL) (150 °C) durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente el precipitado se filtró y se lavó con p-xileno (100 mL). Rendimiento: 33.5 g (91 %) 20 m/z 403/405 (M).

Paso 2

2-Cloro-4-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-bromo-3,4-dihidro-
benzo[e][1,4]diazepin-5-ona

Se mezclaron 4-(2,4-Dimetoxi-bencil)-7-bromo-3,4-dihidro-
25 1H-benzo[e][1,4]diazepina-2,5-diona (3.0 g, 7.4 mmol) y N,N-dimetil-p-toluidina (2.1 mL, 14.8 mmol) en tolueno (30 mL) y calentado a 100 °C. Se añadió entonces, oxicloruro fosfórico (745 PL, 8.1 mmol) gota a gota y se calentó a 100

-37-

°C de forma continua durante 2.5 h. La solución rojo oscura resultante se evaporó y el residuo se disolvió en THF (10 mL) y se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 3

5 **Etil éster del ácido 5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-8-bromo-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico**

Se disolvió hexametildisilazano (5.1 mL, 24.4 mmol) en THF (30 mL), se enfrió bajo Argón a -70 °C, y se trató lentamente con una solución 1.6 M de n-BuLi en hexano (14.5
10 mL, 23.2 mmol). Después de agitar durante 1 h a -70 °C, se añadió una solución de etil éster del ácido (E)-(dimetilamino-metilenamino)-acético (2.34 g, 14.8 mmol) en THF (10 mL), y se agitó continuamente durante 1 h a -70 °C. Se añadió entonces una solución de 2-cloro-4-(2,4-
15 dimetoxibencil)-7-bromo-3,4-dihidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (3.1 g, 7.4 mmol) en THF (10 mL) (preparado como se ha descrito anteriormente) a -70 °C, y se dejó calentar a 10 °C durante 1 h, entonces se enfrió otra vez a -30 °C. Después de 30 min, se añadió ácido acético (8 mL) a -30 °C
20 y la suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió agua (8 mL) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se evaporó y entonces se disolvió en DCM (30 mL). Esta solución se lavó entonces con HCl (1 M, 2 x 15 mL) y
25 carbonato de sodio hidrógeno (sat., 10 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc. Rendimiento: 0.9 g (24 %). m/z 500/502 (M).

Paso 4

Etil éster del ácido 8-Bromo-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]-azulen-3-carboxílico

Se suspendió etil éster del ácido 5-(2,4-Dimetoxi-bencil)-8-bromo-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico (2.6 g, 5.2 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL), se enfrió en hielo, y se diluyó lentamente con ácido trifluoroacético (11.9 mL). La solución resultante se trató a 5 °C con ácido trifluorometanosulfónico (680 µL, 7.8 mmol). La solución roja se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla se evaporó entonces y se disolvió en CH₂Cl₂ (50 mL), se lavó con carbonato de sodio hidrógeno (10 %, 2 x 25 mL) y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Trituración con EtOAc. Rendimiento: 1.8 g (100 %). m/z 350/352 (M).

15 Pasos 5 y 6

Etil éster del ácido 6,8-Dibromo-4H-2,5-10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico y

etil éster del ácido 8-bromo-6-hidrazino-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico

20 Se mezclaron etil éster del ácido 8-Bromo-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico (0.2 g, 0.6 mmol) y N,N-dimetil-p-toluidina (165 µl, 1.1 mmol) en tolueno (5 mL), se trató con bromuro de fosforil (180 mg, 0.6 mmol) y se sometió a reflujo durante 5 h. Después
25 de enfriar, la mezcla se evaporó y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y entonces se evaporó. El residuo se disolvió en THF (10 mL) y se trató con una solución de

hidracina anhidra (1 M, en THF, 2.0 mL, 0.2 mmol) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 12 h. Después de enfriar la mezcla se evaporó y el sólido se usó directamente en el siguiente paso. m/z 364/366 (M).

5 Paso 7

Etil 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

Se calentó bajo reflujo una mezcla de etil éster del ácido 8-bromo-6-hidrazino-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico (0.4 g, 0.6 mmol) en etanol (16 mL) que contiene trietil ortoformato (285 µL, 1.7 mmol) durante 18 h. Después de enfriar la mezcla se evaporó. Cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc. Rendimiento: 4.6 mg (5 %). m/z 374/376 (M). pf 198-200 °C.

15 **Ejemplo 4 (Método B)**

Etil éster del ácido 6-cloro-8-bromo-4H-2,5-10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico

etil éster del ácido 8-Bromo-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico (2.3 g, 6.4 mmol) y 20 N,N-dimetil-p-toluidina (2.8 mL, 19.3 mmol) Se mezclaron en clorobenceno (25 mL) bajo argón. Se añadió oxicloruro fosfórico (882 µL, 0.96 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se evaporó. Cromatografía en 25 gel de sílice eluyendo con EtOAc. Rendimiento: 1.4 g (59 %). m/z 368/370 (M).

Ejemplo 5

10-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metoxi-9H-

imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina**Paso 1**

3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5-(2,4-dimetoxi-bencil)-8-metoxi-4,5-dihidro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-ona

Se disolvió hexametildisilazano (29 mL, 139 mmol) en THF (250 mL), se enfrió a -70 °C, y se trató lentamente con una solución 1.6 M de n-BuLi en hexano (88 mL). Después de agitar durante 15 min. a -70 °C, se añadió una solución de (E/Z)-N'-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)N,N-dimetil-formamidina (16.4 g, 840 mmol) en THF (50 mL) durante 15 min. La solución naranja resultante se agitó durante 30 min a -70 °C, entonces la solución bruta de tolueno de la 2-cloro-4-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-metoxi-3,4-dihidrobenczo[e][1,4]diazepin-5-ona (13.5 g, 42 mmol) se añadió durante 15 min. y se agitó a -70 °C continuamente durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a -70 °C con ácido acético (30 mL) y se dejó calentar a ta. Se añadió agua (30 mL) y la solución rojo fuerte se calentó a reflujo durante 2 h, y entonces se evaporó. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (200 mL) y se extrajo con 1 N HCl y 10% NaHCO₃. El producto se cristalizó directamente de CH₂Cl₂. Rendimiento: 11 g (53 %). pf >240 °C. m/z 487 (M).

Paso 2

3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-metoxi-4,5-dihidro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-ona

Se disolvió 3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5-(2,4-dimetoxi-bencil)-8-metoxi-4,5-dihidro-2,5,10b-triaza-

benzo[e]azulen-6-ona (5 g, 10.3 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL), se enfrió a 0 °C, entonces se añadió TFA (30 mL), seguido por ácido trifluorometanosulfónico (2 mL, 22.9 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a ta, se evaporó, el residuo se
5 disolvió en CH₂Cl₂, (100 mL), y se extrajo con 10 % NaHCO₃. El producto precipitó hasta la evaporación de CH₂Cl₂. Rendimiento: 3 g (86 %); pf 245°C. m/z 337 (M).

Paso 3

**[3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-metoxi-4H-
10 2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-il]-hidracina**

Se mezclaron 3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-metoxi-4,5-dihidro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-ona (1 g, 3 mmol) y N,N-dimetil-p-toluidina (0.856 mL, 5.9 mmol) en tolueno (25 mL), se trató con bromuro de fosforilo (0.935
15 g, 3.3 mmol), y se sometió a reflujo durante 15 h. El tolueno se evaporó y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (50 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se secó, se evaporó, se redisolvió en THF (50 mL), y se trató a reflujo toda la noche con una solución 1 M de hidracina anhidra en THF (10
20 mL, 10 mmol). La mezcla se evaporó y directamente se cromatografió en el gel de sílice en CH₂Cl₂/MeOH 10:1. Se obtuvo sólido marronoso (0.4 g, 38 %). m/z 352 (MH⁺).

Paso 4

**10-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metoxi-9H-
25 imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina**

Se sometieron a reflujo [3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-metoxi-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-il]-hidracina (0.1 g, 2.8 mmol) y trietil ortoformato (0.142

mL, 0.85 mmol) en etanol (8 mL) durante 14 h. La solución resultante se enfrió en hielo y los cristales blancos se filtraron. Rendimiento: 80 mg (78 %). pf 252 °C. m/z 361 (M).

5

Ejemplo 6

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

Paso 1

3- (3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5- (2,4-dimetoxi-
10 bencil)-8-metil-4,5-dihidro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-
6-ona

Se mezclaron 4- (2,4-Dimetoxi-bencil)-7-metil-3,4-dihidro-
1H-benzo[e][1,4]diazepina-2,5-diona (5.0 g, 14.7 mmol) y
N,N-dimetil-p-toluidina (6.4 mL, 44.0 mmol) en tolueno (50
15 mL) y calentado a 100 °C. Se añadió entonces gota a gota
oxicloruro fosfórico (4.0 mL, 44.0 mmol) y calentado a 100
°C de forma continua durante 2 h. Después de enfriar la
mezcla se evaporó y se disolvió en THF (2.0 mL) y se usó
directamente en el siguiente paso. Se disolvió
20 hexametildisilazano (10.1 mL, 48.5 mmol) en THF (60 mL), se
enfrió bajo Argón a -70 °C, y se trató lentamente con una
solución 1.6 M de n-BuLi en hexano (30.3 mL, 48.5 mmol).
Después de agitar durante 1 h a -70 °C, una solución de
(E/Z)-N'-(3-ciclopropil[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-N,N-
25 dimetil-formamidina (5.7 g, 29.4 mmol) en THF (2 mL) se
añadió, y se agitó continuamente durante 1 h a -70 °C.
entonces una solución de 2-cloro-4(2,4-dimetoxi-bencil)-7-
metil-3,4-dihidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (5.28 g,

14.7mmol) (preparado como se ha descrito anteriormente) se añadió a -70°C , se dejó calentar a 10°C durante 1 h, entonces se enfrió otra vez a -30°C . Después de 30 min, se añadió ácido acético (17 mL) a -30°C y la suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió agua (17 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se evaporó y entonces se redisolvió en EtOAc (100 mL). Esta solución se lavó entonces con HCl (1 M, 2 x 50 mL) y carbonato de sodio hidrógeno (sat., 10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Filtración en el gel de sílice eluyendo con EtOAc : Hexano (9:1). Rendimiento: 4.8 g (69 %). m/z 471 (M).

Paso 2

3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-metil-4,5-dihidro-2,5,10b-triazabenzo[e]azulen-6-ona

Se suspendió 3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5-(2,4-dimetoxi-bencil)-8-metil-4,5-dihidro-2,5,10b-triazabenzo[e]azulen-6-ona (17.5 g, 37.1 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL), se enfrió en hielo, y se diluyó lentamente con ácido trifluoroacético (85.2 mL). La solución resultante se trató a 5°C con ácido trifluorometanosulfónico (4.9 mL, 55.7 mmol). La solución roja se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se evaporó entonces y se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL), se lavó con carbonato de sodio hidrógeno (10 %, 2 x 50 mL) y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Digestión en EtOAc (100 mL) seguido por adición lenta de hexano (100 mL). El sólido obtenido se lavó dos veces con EtOAc : Hexano (1:1, 2 x 20 mL). Rendimiento: 9.3

g (78 %) m/z 321 (M).

Paso 3

6-Cloro-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-tiometil-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azuleno

5 Se mezclaron 3(-3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-metil-4,5-dihidro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-ona (9.3 g, 28.8 mmol) y N,N-dimetil-p-toluidina (12.5 mL, 86.5 mmol) en clorobenceno (100 mL) bajo argón. Se añadió entonces oxicloruro fosfórico (4.0 mL, 43.2 mmol) a
10 temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla se evaporó y entonces se extrajo con CH₂Cl₂ (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Cromatografía en gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂
15 : Acetona (30:1). Rendimiento: 3.8 g (39 %). m/z 340 (MH⁺).

Paso 4

10-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metil-9H-imidazo [1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3d][1,4]benzodiazepina
20 Se calentó bajo reflujo una mezcla de 6-cloro-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-tiometil-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azuleno (3.0 g, 8.8 mmol), formilhidracina (1.1 g, 17.7 mmol) y N,N etildiisopropilamina (1.5 mL, 8.8
25 mmol) en clorobenceno (30 mL) durante 2.5 h. Después de enfriar, la mezcla se evaporó y entonces se extrajo con CH₂Cl₂ (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Cromatografía en gel de

sílice eluyendo con CH_2Cl_2 : Acetona (30:1). Rendimiento:
2.4 30 g (80%). m/z 346 (MH^+). pf 253-256 °C

Ejemplo 7

10- (3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-bromo-9H-imidazo[
5 1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3d][1,4]benzodiazepina

Pasos 1 y 2

3- (3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5- (2,4-dimetoxi-
bencil)-8-bromo-4,5-dihidro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-
6-ona

- 10 Se mezclaron 4- (2,4-Dimetoxi-bencil)-7-bromo-3,4-dihidro-
1H-benzo[e][1,4]diazepina-2,5-diona 5 (5.0 g, 12.3 mmol) y
N,N-dimetil-p-toluidina (5.3 mL, 37.0 mmol) en tolueno (20
mL) y calentado a 100 °C. entonces se añadió gota a gota
oxicloruro fosfórico (3.4 mL, 37.0 mmol) y se calentó a 100
15 °C de forma continua durante 2 h. Después de enfriar la
mezcla se evaporó y se disolvió en THF (20 mL) y se usó
directamente en el siguiente paso. Se disolvió
hexametildisilazano (8.5 mL, 40.7 mmol) en THF (60 mL), se
enfrió bajo Argón a -70 °C, y se trató lentamente con una
20 solución 1.6 M de n-BuLi en hexano (25.5 mL, 40.7 mmol).
Después de agitar durante 1 h a -70 °C, se añadió una
solución de (E/Z)-N'-(3-ciclopropil[1,2,4]oxadiazol-5-
ilmetil)-N,N-dimetil-formamidina (4.8 g, 24.7 mmol) en THF
(2mL), y se agitó continuamente durante 1 h a -70 °C.
25 entonces una solución de 2-cloro-4(2,4-dimetoxi-bencil)-7-
bromo-3,4-dihidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (5.26 g, 12.4
1 5 mmol) (preparado como se ha descrito anteriormente) se
añadió a -70 °C, se dejó calentar a 10 °C durante 1 h,

entonces se enfrió otra vez a -30°C . Después de 30 min, se añadió ácido acético (14 mL) a -30°C y la suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente y se añadió agua (14 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente
5 durante 1.5 h. La mezcla se evaporó y entonces se redisolvió en EtOAc (100 mL). Esta solución se lavó entonces con HCl (1 M, 2 x 50 mL) y carbonato de sodio hidrógeno (sat., 10 mL), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Filtración en gel de sílice eluyendo con EtOAc : Hexano
10 (9:1). Rendimiento: 2.0 g (31 %). m/z 536/538 (M).

Paso 3

3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-bromo-4,5-dihidro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-ona

Se suspendió 3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5-(2,4-dimetoxi-bencil)-8-bromo-4,5-dihidro-2,5,10b-triaza-
15 benzo[e]azulen-6-ona (1.1 g, 2.0 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL), se enfrió en hielo, y se diluyó lentamente con ácido trifluoroacético (4.7 mL). La solución resultante se trató a 5°C con ácido trifluorometanosulfónico (266 μL , 3.0 mmol).
20 La solución roja se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla se evaporó entonces y se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL), se lavó con carbonato de sodio hidrógeno (sat., 10 mL) y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Trituración con EtOAc. Rendimiento: 772 mg (100 %). m/z
25 385/387 ($\text{M}-\text{H}^+$).

Paso 4

6-Cloro-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-bromo-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azuleno

-47-

Se mezclaron 3(-3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-bromo-4,5-dihidro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-ona (1.1 g, 20.3 mmol) y N,N-dimetil-p-toluidina (881 μ L, 6.1 mmol) en clorobenceno (8 mL) bajo Argón. Se añadió entonces
 5 oxicloruro fosfórico (279 μ L, 3.1 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 2.5 h. Después de enfriar, la mezcla se evaporó y entonces se extrajo con CH_2Cl_2 (50 mL) y agua (25 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó.
 10 Cromatografía en gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2 : Acetona (30:1). Rendimiento: 550 mg (67 %). m/z 403/405 ($\text{M}-\text{H}^-$).

Paso 5

10-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-bromo-9H-imidazo
 [1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3d][1,4]benzodiazepina

15 Se calentó bajo reflujo una la mezcla de 6-Cloro-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-bromo-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azuleno (150.0 mg, 0.37 mmol), formilhidracina (245.0 mg, 0.41 mmol) y N,N-dimetil-p-toluidina (59 μ L, 0.41 mmol) en clorobenceno (6 mL) durante
 20 3 h. Después de enfriar, la mezcla se evaporó. Cromatografía en gel de sílice eluyendo con CH_2CH_2 : acetona (30: 1). Rendimiento: 94 mg (62 %). m/z 410/412 (M). pf 259-261 °C.

Ejemplo 8

25 10-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metilsulfanil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina

Paso 1

6-Metilsulfanil-1H-benzo[d][1,3]oxacina-2,4-diona

Este intermediario es conocido y puede ser preparado por métodos conocidos en el campo, por ejemplo de la siguiente manera:

Se calentó bajo reflujo una mezcla de ácido 2-amino-5-
5 metilbenzoico (4.9 g, 26.7 mmol) y etil cloroformato (2.9 mL, 30.0 mmol) en dioxano (25 mL) durante 2 h. Después de enfriar, se añadió cloruro de acetilo (2.3 mL) y se calentó bajo reflujo continuado durante otras 3 h. Después de enfriar, la mezcla se evaporó y el sólido resultante se
10 digirió con terc-butil metil éter: heptano (1:1, 20 mL) por calentamiento bajo reflujo durante 1 h. El sólido se filtró entonces y se lavó con terc-butil metil éter: heptano (1:1, 10 mL). Rendimiento 4.8 g (85 %). m/z 208 (M-H⁻).

Paso 2

15 **4-(2,4-Dimetoxi-bencil)-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-2,5-diona**

Se calentó bajo reflujo (150 °C) una suspensión de 6-metilsulfanil-1H-benzo[d][1,3]oxacina-2,4-diona (4.8 g, 23 mmol) 5 que contiene ácido (2,4-dimetoxi-bencilamino)-acético (5.6 g, 25 mmol) en p-xileno (50 mL) durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente el precipitado se filtró y se lavó con p-xileno (2 x 20 ml). Rendimiento: 7.5 g (89 %). m/z 373 (MH⁺).

Paso 3

25 **2-Cloro-4-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona**

Se mezclaron 4-(2,4-Dimetoxi-bencil)-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-2,5-diona (630 mg, 1.7

mmol) y N,N-dimetil-p-toluidina (489 μ L, 3.4 mmol) en tolueno (5 mL) y calentado a 100 °C. entonces se añadió gota a gota oxicloruro fosfórico (170 μ L, 1.9 mmol) y se calentó a 100 °C de forma continuada durante 1 h. La
5 solución rojo oscura resultante se usó directamente en el siguiente paso.

Paso 4

3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5-(2,4-dimetoxi-bencil)-8-metilsulfanil-4,5-dihidro-2,5,10b-triaza-
10 **benzo[e]azulen-6-ona**

Se disolvió hexametildisilazano (1.2 mL, 5.6 mmol) en THF (10 mL), se enfrió bajo argón a -70 °C, y se trató lentamente con una solución 1.6 M de n-BuLi en hexano (3.5 mL, 5.6 mmol). Después de agitar durante 1 h a -70 °C, se
15 añadió una solución de (E/Z)-N'-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-ilmetil)-N,N-dimetil-formamidina (0.66 g, 3.3 mmol) en THF (30 mL), y se agitó continuamente durante 1 h a -70 °C. entonces se añadió una solución de 2-cloro-4-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-metilsulfanil-3,4-dihidro-
20 benzo[e]-[1,4]diazepin-5-ona (0.67 g, 1.7 mmol) (preparado como se ha descrito anteriormente) a -70 °C, se dejó calentar a 10 °C durante 1 h, entonces se enfrió otra vez a -30 °C. Después de 30 min, se añadió acético ácido (4 mL) a -30 °C y la suspensión se dejó calentar a temperatura
25 ambiente y se añadió agua (4 mL) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 6 h. Después de enfriar, la mezcla se evaporó y entonces se redisolvió en CH₂CH₂ (20 mL). Esta solución se lavó entonces con HCl (1 M, 2 x 30

mL) y carbonato de sodio hidrógeno (sat., 30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc. Rendimiento: 0.29 g (34 %). m/z 504 (MH^+).

5 Paso 5

3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-metilsulfanil-4,5-dihidro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-ona

Se suspendió 3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-5-(2,4-dimetoxi-bencil)-8-metilsulfanil-4,5dihidro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-ona (280 mg, 0.6 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL), se enfrió en hielo, y se diluyó lentamente con ácido trifluoroacético (1.3 mL). La solución resultante se trató a 5 °C con ácido trifluorometanosulfónico (74 μL , 0.8 mmol). La solución roja se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. La mezcla se evaporó entonces y se disolvió en CH_2Cl_2 (10 mL), se lavó con carbonato de sodio hidrógeno (sat., 10 mL) y la capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Trituración con EtOAc. Rendimiento: 160 mg (81 %). m/z 354 (MH^+).

20 Paso 6 y 7

6-Bromo-3-(3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-metilsulfanil-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azuleno y [3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-metilsulfanil-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-il]-hidracina

25 Se mezclaron 3-(3-Ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il)-8-metilsulfanil-4,5-dihidro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-ona (160 mg, 0.45 mmol) y N,N-dimetil-p-toluidina (131 μL , 0.9 mmol) en tolueno (5 mL), se trató con bromuro de

fosforilo (143 mg, 0.5mmol) y se sometió a reflujo durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla se evaporó y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (10 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄) y entonces se evaporó.

5 El residuo se redisolvió en THF (10 mL) y se trató con una solución anhidra de hidracina (1 M, en THF, 1.6 mL, 0.16 mmol) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 12 h. Después de enfriar la mezcla se evaporó y el sólido se uso directamente en el siguiente paso. m/z 368

10 (MH⁺).

Paso 8

10-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metilsulfanil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina

Se calentó bajo reflujo una mezcla que contiene [3-(3-

15 ciclopropil-[1,24]oxadiazol-5-il)-8-metilsulfanil-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-il]-hidracina (210 mg, 0.57 mmol) y trietil ortoformato (285 µL, 1.7 mmol) en etanol (8 mL) durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla se evaporó. Cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc.

20 Rendimiento: 43 mg (20 %) m/z 377 (M). pf 164-166 °C

Ejemplo 9

Etil 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato

La síntesis del compuesto del encabezamiento, sólido marrón

25 pálido, p.f. 263 - 264 °C, está descrito en *Heterocycles*, Vol. 39, No. 2, 1994.

Ejemplo 10

10-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a]-

[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina

La síntesis del compuesto del encabezamiento, sólido marrón pálido, p.f. 298 - 300 °C, está descrito en *Heterocycles*, Vol. 39, No. 2, 1994.

5

Ejemplo 11**Etil 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato**

La síntesis del compuesto del encabezamiento, sólido marrón pálido, p.f. 233 - 234°C, está descrito en *Heterocycles*,

10 Vol. 39, No. 2, 1994.

Ejemplo 12**10-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina**

La síntesis del compuesto del encabezamiento, sólido marrón

15 pálido, p.f. 253 - 254 °C, está descrito en *Heterocycles*, Vol. 39, No. 2, 1994.**Ejemplo 13****Etil 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato**20 La síntesis del compuesto del encabezamiento, sólido marrón pálido, p.f. 226 - 227 °C, está descrito en *Heterocycles*, Vol. 39, No. 2, 1994.**Ejemplo 14****3-Cloro-10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina**

25

La síntesis del compuesto del encabezamiento, sólido marrón pálido, p.f. 298 - 300 °C, está descrito en *Heterocycles*, Vol. 39, No. 2, 1994.

Ejemplo 15

7-Clorometil-10-(3-Cicopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina

5 5 De forma análoga al ejemplo 2 (paso 4) usando 2-cloro-1,1,1-trimetoxietano.

Rendimiento: 53 %. pf 220°C. m/z 409 (M).

Ejemplo 16

10 **10-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metoxi-7-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina**
De forma análoga al ejemplo 2 (paso 4) usando trietil ortoacetato.

Rendimiento: 48 %. pf 222°C. m/z 376 (MH⁺).

Ejemplo 17

15 **10-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-etil-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina**
De forma análoga al ejemplo 2 (paso 4) usando trietil ortopropionato.

Rendimiento: 47 %. pf 240°C. m/z 390 (MH⁺).

20 **Ejemplo 18**

Etil-3-metoxi-7-bencil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del ácido fenilacético.

25 Rendimiento: 92 %. pf 198°C. m/z 415 (M).

Ejemplo 19

Etil-3-metoxi-7-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

-54-

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando acetilhidrazida.

Rendimiento: 98 %. pf 210°C. m/z 339 (M).

Ejemplo 20

5 Etil 3-metoxi-7-(1H-indol-3-ilmetil)-9H-imidazo[1,5-a]
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del ácido indol-3-acético

Rendimiento: 92 %. pf 198°C. m/z 415 (M).

10

Ejemplo 21

Etil-3-metoxi-7-[(dimetilamino)metil]-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando dimetilaminoacetidrazida HCl.

15 Rendimiento: 38 %. pf 189°C. m/z 383 (MH⁺).

Ejemplo 22

Etil-7-(2-hidroxietil)-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando 3-
20 hidroxipropanohidrazida, m/z 370 (MH⁺).

Ejemplo 23

Etil-7-[(2R)-5-oxo-2-pirrolidinil]-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-
a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando (S)-5-oxo-2-
25 pirrolidincarboxihidrazida, pf 160 °C, m/z 408 (M).

Ejemplo 24

Etil-7-(carbamoil)-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando 2-hidrazino-2-oxo-acetamida, pf 256 °C, m/z 368 (M).

Ejemplo 25

Etil-7-hidroximetil-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]

5 triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del ácido hidroxí-acético, pf 255 °C, m/z 30 355 (M).

Ejemplo 26

Etil-7-(3,4-dimetoxi-bencil)-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a]

10 [1,2,4] triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del ácido 3,4-dimetoxifenilacético, pf 196 °C, m/z 476 (MH+).

Ejemplo 27

Etil-3-metoxi-7-(3-metoxibencil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-

15 triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del ácido 3-metoxifenilacético, pf 209 °C. m/z 446 (MH+).

Ejemplo 28

Etil-3-cloro-7-bencil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo-

20 [4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del ácido fenilacético, pf 188 °C, m/z 420 MH+).

Ejemplo 29

Etil-3-cloro-7-(1H-indol-3-ilmetil)-9H-imidazol[1,5-a]-

25 [1,2,4] triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del ácido indol-3-acético, pf 242 °C, m/z 459 MH+).

Ejemplo 30

**Etil-7-(carbamoil)-3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato**

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida oxámica, pf >250 °C, m/z 373 (MH+).

5 **Ejemplo 31**

**Etil-3-metoxi-7-[(3-metil-1H-indol-2-il)metil]-9H-imidazo-
[1,5a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-
carboxilato**

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del
10 ácido (2-metil-1H-indol-3-il)-acético, pf 220°C, m/z 203
(M).

Ejemplo 32

**Etil-3-metoxi-7-[(5-metil-1H-indol-2-il)metil]-9H-imidazo-
[1,5a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-
15 carboxilato**

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del
ácido (5-metil-1H-indol-3-il)-acético, pf >250 °C, m/z 468
(M).

Ejemplo 33

20 **Etil-7-(2-cloro-bencil)-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato**

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del
ácido (2-cloro-fenil)-acético, pf 215 °C, m/z 449(M).

Ejemplo 34

25 **Etil-3-metoxi-7-(2-metoxibencil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato**

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del
ácido (2-metoxi-fenil)-acético, pf 80 °C, m/z 445(M).

-57-

Ejemplo 35

Etil-7-(dietilcarbamoil)-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando N,N-dietil-2-
5 hidrazino-2-oxo-acetamida, pf 75 °C, m/z 425 (MH+).

Ejemplo 36

Etil-3-metoxi-7-(2-trifluorometil-bencil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando (2-
10 trifluorometil-fenil) -acético hidrazida del ácido, pf 225 °C, m/z 483 (M).

Ejemplo 37

Etil-3-metoxi-7-[(7-metoxi-1H-indol-3-il)metil]-9H-imidazo [1,5a][1,2,4] triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-

15 **carboxilato**

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del ácido (5-metoxi-1H-indol-3-il)-acético, pf >250 °C, m/z 485 (MH+).

Ejemplo 38

20 **Etil 7-(3-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-3-cloro-9H-imidazo [1,5-a][1,2,4] triazolo[4,3d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato**

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-il-acético, m/z 463 (M).

25

Ejemplo 39

Etil-3-metoxi-7-(4-metoxibencil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]- triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del

ácido (4-metoxi-fenil)-acético, pf 179 °C, m/z 445 (M).

Ejemplo 40

**Etil-3-metoxi-7-(3-trifluorometil-bencil)-9H-imidazo[1,5-a]
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato**

5 De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del
ácido (3-trifluorometil-fenil)-acético, pf 89 °C, m/z 483
(M).

Ejemplo 41

Etil-3-cloro-7-(4-trifluorometil-bencil)-9H-imidazo[1,5-

10 **a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato**

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del
ácido (4-trifluorometil-fenil)-acético, pf 217 °C, m/z 487
(M).

Ejemplo 42

**Etil-3-cloro-7-(4-dimetilamino-bencil)-9H-imidazo[1,5-a]
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato**

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del
5 ácido (4-dimetilamino-fenil) -acético, pf 206 °C, m/z 463
(MH+).

Ejemplo 43

**Etil-3-cloro-7-(2,4-dimetoxi-bencil)-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato**

10 De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del
ácido (2,4-dimetoxi-fenil)-acético, pf 160 °C, m/z 479 (M).

Ejemplo 44

**Etil-3-cloro-7-(4-metoxi-bencil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato**

15 De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando hidrazida del
ácido (4-metoxi-fenil)-acético, m/z 499 (M).

Ejemplo 45

**10-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-bencil-3-bromo-
9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina**

20 De forma análoga al ejemplo 7 (paso 5) usando hidrazida del
ácido fenilacético, pf 233-235 °C, m/z 500/502 (M).

Ejemplo 46

**10-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-(1H-indol-3-
ilmetil)-3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d]-
25 [1,4]benzodiazepina**

De forma análoga al ejemplo 7 (paso 5) usando indol-3-
acético hidrazida del ácido, pf 265 °C (dec), m/z 539/541
(M).

Ejemplo 47

Etil-3-bromo-7-(1H-indol-3-ilmetil)-9H-imidazo[1,5-a]-

[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 4 (Método B) usando hidrazida
5 del ácido indol-3-acético, pf 258 °C (dec), m/z 503/505
(M).

Ejemplo 48

Etil-3-bromo-7-bencil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo

[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

10 De forma análoga al ejemplo 4 (Método B) usando hidrazida
del ácido indol-3-acético, pf 190-192 °C (dec), m/z
464/466 (M).

Ejemplo 49

Etil-7-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a]

15 **[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato**

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7) usando 3,4-
metilenedioxi-benzhidrazida, pf 247 °C, m/z 446(MH+).

Ejemplo 50

Etil-3-bromo-7-(3-metoxi-bencil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]

20 **triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato**

De forma análoga al ejemplo 4 (Método B) usando hidrazida
del ácido 3-metoxifenilacético, pf 111-113 °C, m/z 494/496
(M).

Ejemplo 51

25 **Etil-3-bromo-7-(3,4-dimetoxi-bencil)-9H-imidazo[1,5-a]**

[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 4 (Método B) usando hidrazida
del ácido 3,4-dimetoxifenilacético, pf 224-226 °C, m/z

524/526 (M).

Ejemplo 52

Etil-7-[2-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-3-cloro-9H-imidazo
[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3d][1,4]-benzodiazepina-10-
5 carboxilato

De forma análoga al ejemplo 4 (Método B) usando hidrazida
del ácido 3-(3,4-metilendioxifenil)propiónico, pf 208 °C,
m/z 476.9 (M).

Ejemplo 53

10 Etil-7-(4-metanosulfonil-bencil)-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a]
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 4 (Método B) usando hidrazida
del ácido 4-metanosulfonil-fenilacético, espuma blanca, m/z
494 (MH+).

15 Ejemplo 54

Etil-3-metoxi-7-[(bifenil-4-il)metil]-9H-imidazo[1,5-a]
[1,2,4]triazolo[4,3d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 4 (Método B) usando hidrazida
del ácido 4-bifenilacético, espuma blanca, m/z 492 (MH+).

20 Ejemplo 55

Etil-7-(4-dimetilamino-bencil)-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-
a][1,2,4]triazolo[4,3d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 4 (Método B) usando hidrazida
del ácido 4-dimetilaminofenilacético, pf 210 °C, m/z

25 459 (MH+).

Ejemplo 56

Etil 3-metoxi-7-(4-trifluorometoxi-bencil)-9H-imidazo[1,5-
a][1,2,4]triazolo[4,3d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 4 (Método B) usando hidrazida del ácido 4-trifluorometoxi-fenilacético, pf 225°C, m/z 500(MH+).

Ejemplo 57

5 Etil 3-cloro-7-(4-nitro-bencil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 4 (Método B) usando hidrazida del ácido 4-nitro-fenilacético, espuma blanca, m/z 462(M).

Ejemplo 58

10 10-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-(4-dimetilamino-bencil)-3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina

De forma análoga al ejemplo 7 (paso 5) usando hidrazida del ácido 4-dimetilaminofenilacético, pf 140 °C (dec), m/z 15 543/545 (M).

Ejemplo 59

Etil 3-bromo-7-(4-dimetilamino-bencil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

De forma análoga al ejemplo 4 (Método B) usando hidrazida del ácido 4-dimetilaminofenilacético, pf 240 °C (dec.), m/z 20 507/509 (M).

Ejemplo 60

3-Cloro-10-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina

25 Paso 1

Amida de ácido 8-Cloro-5-(2,4-dimetoxi-bencil)-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico

Se suspendió etil 3-Cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-

triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato (Ejemplo 13) (7.1 g, 15.7 mmol) en dioxano (60 mL). Se añadió formamida (2.8 mL, 71.3 mmol). Se añadió lentamente una solución 5.4 M de metilato de sodio en metanol (2.9 mL, 15.5 mmol) y la mezcla se agitó toda la noche a ta. La suspensión blanca resultante se diluyó con agua (70 mL) y se agitó durante 1 h a ta. Se eliminó el dioxano bajo presión reducida, la suspensión se agitó durante 1 h en hielo, los cristales se filtraron, se lavaron con agua, y se secaron a 60 °C/0.1 mbar. Se obtuvieron cristales blancos (6 g, 89 %). pf >220°C. m/z 427 (MH+).

Paso 2

8-Cloro-5-(2,4-dimetoxi-bencil)-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-carbonitrilo

Se mezclaron amida de ácido 8-Cloro-5-(2,4-dimetoxi-bencil)-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-carboxílico (5.9 g, 13.8 mmol) y oxicloruro fosfórico (1.4 mL, 15.2 mmol) en dioxano (55 mL) y se sometió a reflujo toda la noche. La solución amarilla resultante se evaporó y el residuo purificado por cromatografía en gel de sílice en CH₂Cl₂/acetona 20:1. Se obtuvo una espuma blanca (3.5 g, 61 %). m/z 408 (MH+)

Paso 3

8-Cloro-5-(2,4-dimetoxi-bencil)-N-hidroxi-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5, 10b-triaza5 benzo[e]azulen-3-carboxamidina
Se suspendieron 8-Cloro-5-(2,4-dimetoxi-bencil)-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-carbonitrilo (2g, 4.9 mmol) y hidroxilamina HCl (1 g, 14.6 mmol) en DMF (10

mL) y se trataron lentamente con una solución 5.4 M de metilato de sodio en metanol (2.7 mL, 14.6 mmol). La suspensión amarilla se agitó toda la noche. La suspensión se enfrió en hielo y se diluyó con agua (20 mL) y se agitó durante 1 h en hielo. Los cristales se filtraron y se lavaron con agua fría (5 mL). Se obtuvieron cristales blancos (1.9 g, 89 %). m/z 442 (MH+).

Paso 4

8-Cloro-3-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-5-(2,4-dimetoxi-bencil)-4,5-dihidro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-ona

Se sometieron a reflujo 8-Cloro-5-(2,4-dimetoxi-bencil)-N-hidroxi-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-carboxamidina (1.9 g, 4.3 mmol), óxido de magnesio (0.156 g, 3.9 mmol), y cloruro de ciclopropancarbonilo (0.5 mL, 5.3 mmol) en dioxano toda la noche. El dioxano se evaporó y el residuo se disolvió en DMF (20 mL) y se sometió a reflujo durante 1 h. El DMF se evaporó y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ y agua. El producto cristalizó una vez se concentró la capa orgánica y se diluyó con etil acetato. Se obtuvo un sólido blanco (0.8 g, 39 %). pf 198-205 °C. m/z 492 (MH+).

Paso 5

8-Cloro-3-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4,5-dihidro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-ona

Se disolvió 8-Cloro-3-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-5-(2,4-dimetoxi-bencil)-4,5-dihidro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-ona (2 g, 4 mmol) en CH₂Cl₂ (8 mL) y ácido

trifluoroacético (8 mL), se enfrió en hielo y se trató lentamente con ácido trifluorometanosulfónico (0.7 mL, 8 mmol) y entonces se agitó durante 2 h sin enfriar. Los solventes se evaporaron y el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ y
 5 agua. De la capa orgánica se obtuvo una espuma blanca (0.84 g, 62 %). m/z 342(MH⁺).

Paso 6

6,8-Dicloro-3-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azuleno

10 Se suspendió 8-Cloro-3-(5-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-4,5-dihidro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-ona (0.84 g, 2.5 mmol) en clorobenceno (8 mL), se añadieron N,N-dimetil-p-toluidina (1.1 mL, 7.4 mmol) y oxicloruro fosfórico (0.34 mL, 3.7 mmol) y la mezcla se sometió a
 15 reflujo toda la noche. La solución resultante se evaporó y el residuo fue purificado por cromatografía en gel de sílice en CH₂Cl₂/acetona 10:1. Se obtuvo un sólido blanco (0.56 g, 63 %). pf 200 °C. m/z 359(M).

Paso 7

20 **3-Cloro-10-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4] benzodiazepina**
 Se mezclaron 6,8-Dicloro-3-(5-ciclopropil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azuleno (70 mg, 0.194 mmol), formilhidracina (23 mg, 0.39 mmol) y N-etildiisopropilamina (0.066 mL, 0.39 mmol) en
 25 clorobenceno y se sometió a reflujo durante 3.5 h. El solvente se evaporó, el residuo se extrajo con CH₂Cl₂/agua y entonces fue purificado por cromatografía

-66-

en gel de sílice en CH₂Cl₂/2-propanol 20:1. Se obtuvo un sólido blanco (36 mg, 50 %). pf >230°C. m/z 365(M).

Ejemplo 61

3-Cloro-10-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-7-(1H-indol-3-ilmetil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina

De forma análoga al ejemplo 60 usando hidrazida del ácido indol-3-acético, espuma blanca, m/z 20 499(MH+).

Ejemplo 62

3-Cloro-10-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-7-(4-dimetilamino-bencil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina

De forma análoga al ejemplo 60 usando hidrazida del ácido (4-dimetilamino-fenil)-acético, sólido blanco, m/z 495(MH+).

Ejemplo 63

7-Bencil-3-Cloro-10-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina

De forma análoga al ejemplo 60 usando hidrazida del ácido fenilacético, sólido blanco, m/z 456(MH+)

Ejemplo 64

3-Cloro-7-ciclopropilmetil-10-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina

De forma análoga al ejemplo 60 usando hidrazida del ácido ciclopropil-acético, sólido blanco, m/z 420 (M)

Ejemplo 64

3-Cloro-10-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-7-(3,4-dimetoxi-bencil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina

- 5 De forma análoga al ejemplo 60 usando hidrazida del ácido 3,4-dimetoxi-fenilacético, goma incolora, m/z 515 (M).

Ejemplo 65

10 **3-Cloro-10-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-7-(5-metil-1H-indol-3-ilmetil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina**

De forma análoga al ejemplo 60 usando hidrazida del ácido (5-metil-1H-indol-3-il)-acético, sólido marrón, m/z 509 (M).

15 **Ejemplo 66**

3-Cloro-10-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-7-(3-metoxi-bencil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina

- 20 De forma análoga al ejemplo 60 usando hidrazida del ácido 3-metoxi-fenilacético, espuma blanca, m/z 485 (M).

Ejemplo 67

Etil 3-hidroxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

Paso 1

25 **6-Hidroxi-1H-benzo[d][1,3]oxacina-2,4-diona**

Se suspendió ácido 5-Hidroxiantranílico (9.5 g, 62 mmol) en dioxano (50 mL), se añadió bis(tricloro-metil)carbonato (6 g, 20 mmol) (ligeramente exotérmico),

la suspensión se sometió a reflujo durante 1 h, dejado enfriar a ta, el sólido se filtró y se lavó con dioxano, dando lugar cristales marrones (10.1 g, 90 %), pf. 236 °C (dec).

5 Paso 2

6-(terc-Butil-difenil-silaniloxi)-1H-benzo[d][1,3]oxacina-2,4-diona

Se agitaron 6-Hidroxi-1H-benzo[d][1,3]oxacina-2,4-diona (9.7 g, 54 mmol), terc-butildifenilclorosilano (15.2 mL, 59 mmol) e imidazol (4 g, 59 mmol) en DMF (100 mL) durante 24 h a ta. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (400 mL) y agua 300 mL). El producto en la capa orgánica se purificó por cromatografía en gel de sílice en hexano/ acetato de etilo 2:1 y entonces se cristalizó a partir de acetato de etilo/hexano, dando lugar a cristales blancos (13 g, 58 %), pf. 185 °C.

Paso 3

7-(terc-Butil-difenil-silaniloxi)-4-(2,4-dimetoxi-bencil)-3,4-dihidro-1Hbenzo[e][1,4]diazepina-2,5-diona

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 2), el producto bruto fue purificado por cromatografía en gel de sílice en hexano/acetato de etilo 1:1, dando lugar una espuma blanca en 80 % de rendimiento. 580 (M).

25 Paso 4

Etil éster del ácido 8-(terc-Butil-difenil-silaniloxi)-5-(2,4-dimetoxi-bencil)-6-oxo-5,6-dihidro-4H2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 3 y 4), el producto bruto fue purificado por cromatografía en gel de sílice en hexano/acetato de etilo 1:2, dando lugar una espuma amarilla en 54 % de rendimiento. 675 (M).

5 Paso 5

**Etil éster del ácido 8-(terc-Butil-difenil-silani-
loxi)-6-oxo-5,6-dihidro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-
carboxílico**

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 5), limitando el tiempo de la reacción a 1 h, el producto bruto fue purificado por cromatografía en gel de sílice en diclorometano/2-propanol 30:1, dando lugar una espuma blanca en 65 % de rendimiento. 526 (MH+).

Paso 6

15 **Etil éster del ácido 8-(terc-Butil-difenil-silani-
loxi)-6-cloro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxílico**

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 6), el producto bruto fue purificado por cromatografía en gel de sílice en hexano/acetato de etilo 1:1, dando lugar una espuma blanca en 10 % de rendimiento. 543 (M).

Paso 7

**Etil 3-(terc-butyl-difenil-silani-
loxi)-9H-imidazo[1,5-a]
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato**

De forma análoga al ejemplo 1 (paso 7), el producto bruto fue purificado por cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo, dando lugar cristales blancos en 46 % de rendimiento, pf 233 °C.

Paso 8**Etil-3-hidroxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d]
[1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato**

Se agitó etil 3-(terc-butil-difenil-silaniloxi)-9H-
 5 imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-
 10-carboxilato (155 mg, 0.28 mmol) en una solución 1 M de
 fluoruro de tetrabutilamonio (1 mL) durante 30 min. La
 mezcla se extrajo con diclorometano y agua. El producto
 bruto fue purificado por cromatografía en gel de sílice en
 10 DCM/MeOH 40:3. Se obtuvieron cristales blancos (55 mg, 62
 %), pf >250 °C, 310 (MH)⁺.

Ejemplo 69**Etil 3-cloro-7-(piridin-4-ilmetil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]
triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato**

15 De forma análoga al ejemplo 4 (Método B) usando
 dihidrocloruro de hidrazida del ácido 4-piridin-acético,
 sólido marronoso, pf 213 °C, m/z 421(MH⁺).

Referencias

- (¹) Hunkeler, W.; Kiburz, E.; PE 150040
 20 (²) Rogers-Evans, M.; Spurr, P.; PE 787729
 (³) Zhang, P.; Zhang, W.; Liu, R.; Harris, B.; Skolnick, P.;
 Cook, J. M. *J. Med. Chem.* 1995, 38, 1679-88.
 (⁴) Gerecke, M., ; Kyburz, E.; Borer, R.; Gassner, W.;
Heterocycles, 1994, 39, 693-721.

25 **Ejemplo A**

Los comprimidos de la siguiente composición están
 elaborados de la forma usual.

	<u>mg/comprimido</u>
Sustancia activa	5
Lactosa	45
Almidón de maíz	15
5 Celulosa microcristalina	34
Estearato magnésico	1
Peso del comprimido	100

Ejemplo B

	<u>mg/cápsula</u>
10 Sustancia activa	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
Talco	5
Peso de la cápsula rellena	200

15 La sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz se mezclan primeramente en una batidora y luego en una máquina desmenuzadora. La mezcla se devuelve a la batidora, se le añade el talco y se mezcla concienzudamente. La mezcla se introduce en cápsulas de

20 gelatina dura con una máquina.

Ejemplo C

Los supositorios de la siguiente composición se elaboran

	<u>mg/sup.</u>
Sustancia activa	15
25 Masa del supositorio	1285
Total	1300

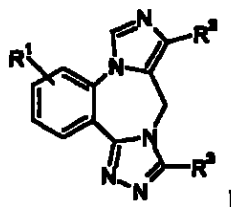
La masa del supositorio se derrite en un vaso o recipiente de acero, se mezcló concienzudamente y se

-72-

enfrió a 45°C. Acto seguido, se le añadió la sustancia activa finamente pulverizada y se agitó hasta que se dispersó completamente. La mezcla se vertió en moldes de supositorio de un tamaño adecuado, se dejó enfriar, 5 entonces se extrajeron los supositorios de los moldes y se empaquetaron individualmente en papel de cera o papel de aluminio.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de formula general



en donde

R^1 es hidrogeno, halógeno, alquilo C_{1-7} , alcoxilo C_{1-7} , hidroxilo, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi o alquiltio C_{1-7} ;

R^2 es- $C(O)O$ -alquilo C_{1-7} , isoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-il o 1,2,4-oxadiazol-5-il, cuyos anillos pueden estar substituidos por alquilo C_{1-7} , trifluorometilo o cicloalquilo C_{3-7} ;

R^3 es hidrogeno, alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-7} , $-(CH_2)_n$ -halogeno $-(CH_2)_n$ -piridin-4-il, o $-(CH_2)_n$ -fenil, en donde el anillo fenilo puede estar substituido por uno o dos substituyentes seleccionados del grupo que consiste de alcoxilo C_{1-7} , halogeno, $-SO_2CH_3$, fenilo, OCF_3 , nitro, CF_3 , $-NR_2$, o es $-(CH_2)_n$ -indolilo, opcionalmente substituido por alquilo C_{1-7} ó

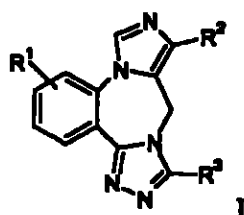
alcoxilo C_{1-7} , o es pirrolidinilo-5-oxo, $-C(O)-NR_2$, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-NR_2$ o $-(CH_2)_n$ -benzo [1,3] dioxol;

R es hidrogeno o alquilo C_{1-7} ; y
 n es 0, 1, 2 ó 3;

y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables con la excepción de los siguientes compuestos:

etilo 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato,
 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxidiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
 etil-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato,
 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina,
 etil-3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato,
 3-cloro-10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepina
 y
 etil-3-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato.

2. Un compuesto de la formula general I de acuerdo con la reivindicacion1,



en donde

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alcoxilo C₁₋₇, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxilo o alquiltio C₁₋₇;

R² es -C(O)O-alquilo C₁₋₇, isoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-il o 1,2,4-oxadiazol-5-il, cuyos anillos pueden

estar sustituidos por alquilo C₁₋₇,
trofluorometilo o cicloalquilo C₃₋₇;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, -(CH₂)_n-halógeno, -(CH₂)_n-fenil, en donde el anillo fenilo puede estar sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de alcoxilo C₁₋₇, halógeno, CF₃, -NR₂, o es -(CH₂)_n-indolilo, opcionalmente substituido por alquilo C₁₋₇ o alcoxilo C₁₋₇, o es pirrolidinilo-5-oxo, -C(O)-NR₂, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-NR₂ o-benzo [1,3] dioxol;

R es hidrógeno o alquilo C₁₋₇; y

n es independientemente uno del otro 0, 1, 2 ó 3;

y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables con la excepción de los siguientes compuestos:

etil 9H-imidazo [1,5-a] [1,2,4] triazolo [3,4-d] [1,4] benzodiazepina-10-carboxilato,
10-3-(ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a] [1,2,4] triazolo[4,3-d] [1,4] benzodiazepina,
etil 3-floruro-9H-imidazo[1,5-a] [1,2,4] triazolo[4,3-d] [1,4] benzodiazepina-10-carboxilato,
10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoruro-9H-imidazo[1,5-a] [1,2,4] triazolo[4,3-d] [1,4] benzodiazepina,
etil 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a] [1,2,4] triazolo[4,3-d] [1,4] benzodiazepina-10-carboxilato,
3-cloro-10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a] [1,2,4] triazolo[4,3-d] [1,4] benzodiazepina, y,
etil 3-metil-9H-imidazo[1,5-a] [1,2,4] triazolo[3,4-d] [1,4] benzodiazepina-10-carboxilato.

3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^2 es $-C(O)O$ -alquilo inferior.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^3 es hidrógeno y R^1 es hidrógeno, metoxilo, metilo, $-SCH_3$ o halógeno.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, el cual es

etilo 3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

etilo 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en donde R^3 es $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2$ -metilenodioxifenilo, metilo, $-CH_2$ -indolilo, opcionalmente substituido por metoxilo, o es CH_2 -fenilo, substituido por $-SO_2CH_3$, fenilo, $-OCF_3$, $N(CH_3)_2$, NO_2 o metoxilo, y R^1 es metoxilo, cloro o bromo.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6, el cual es

etil 3-metoxi-7-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

etil 3-metoxi-7-(1H-indol-3-ilmetil)-9H-imidazo[1,5a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

etil 7-hidroximetil-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

etil 3-metoxi-7-(3-metoxibenzil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-

benzodiazepina-10-carboxilato,
 etil 3-metoxi-7-[(7-metoxi-1H-indol-3-il)metil]-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
 benzodiazepina-10-carboxilato,
 etil 3-bromo-7-(1H-indol-3-ilmetil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]- benzodiazepina-10-carboxilato
 etil-3-bromo-7-(3-metoxi-benzil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,
 etil 7-[2-benzo[1,3]dioxol-5-il)-etil]-3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
 benzodiazepina-10-carboxilato,
 etil 7-(4-metanosulfonil-benzil)-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
 benzodiazepina-10-carboxilato,
 etil 3-metoxi-7-[(bifenil-4-il)metil]-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]- benzodiazepina-10-carboxilato,
 etil 3-metoxi-7-(4-trifluorometoxi-benzil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
 benzodiazepina-10-carboxilato,
 etil 3-cloro-7-(4-nitro-benzil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]- benzodiazepina-10-carboxilato,
 etil 7-(4-dimetilamino-benzil)-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]- benzodiazepina-10-carboxilato, 6
 etil 3-bromo-7-(4-dimetilamino-benzil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]- benzodiazepina-10-carboxilato.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R² es el grupo 3-ciclopropil-[1,2,4]oxadiazol-5-il.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^3 es hidrogeno y R^1 es hidrógeno, metoxilo, metilo, $-SCH_3$ o halógeno.

10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 9, el cual es

10-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-

benzodiazepina,

10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metil-9H-imidazo[1,5a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-

benzodiazepina,

10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-

benzodiazepina,

10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-metilsulfanil-9H-imidazo[1,5

a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]- benzodiazepina,

10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]- benzodiazepina,

10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-

benzodiazepina,

3-cloro-10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-

benzodiazepina, o

3-cloro-10-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-

benzodiazepina.

11. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 8, en donde R^3 es $-CH_2$ -indolilo ó $-CH_2$ -fenil, opcionalmente substituido por $-N(CH_3)_2$ y R^1 es cloro o bromo

12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 11, el cual es

3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-7-(4-dimetilamino-benzil)-3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina,
 3-cloro-10-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-7-(1H-indol-3-ilmetil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina ó
 7-Benzil-3-cloro-10-(5-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina.

13. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1-12 o un compuesto seleccionado del grupo de

etil 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

etil 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

etil 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

y

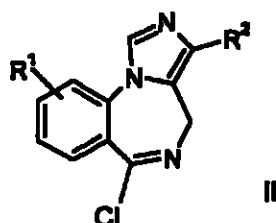
etil 3-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato.

como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 9 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

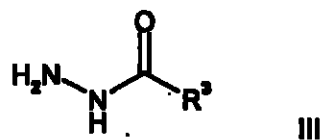
14. Un medicamento de acuerdo a la reivindicación 13 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la subunidad $\alpha 5$ GABA A

15. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula I como se describe en las reivindicaciones 1 a 12, dicho proceso comprende

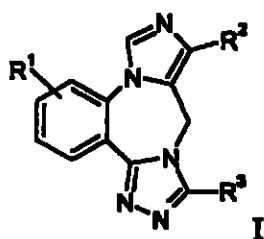
a) reaccionando un compuesto de fórmula



con un compuesto de fórmula

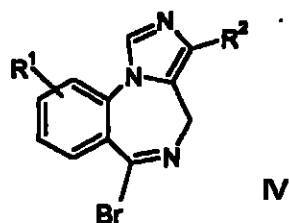


para proporcionar un compuesto de fórmula



en donde los sustituyentes R^1 - R^3 tienen los significados dados en la reivindicación I, o

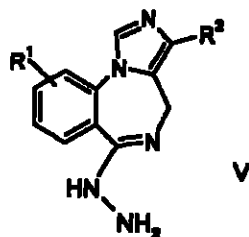
b) reaccionando un compuesto de fórmula



con



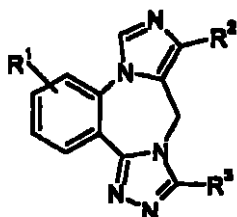
para proporcionar un compuesto de fórmula



y ciclando este compuesto con



a un compuesto de fórmula



en donde los sustituyentes $R^1 - R^3$ tienen el significado dado en la reivindicación 1, o

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

16. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, siempre que sea preparado por un proceso como se reivindica en la reivindicación 15 o por un método equivalente.

17. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12 o un compuesto seleccionado del grupo de

etil 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

etil 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

etil 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina,

10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina,
 3-cloro-10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina, y
 etil 3 -metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]- benzodiazepina-10 carboxilato, para el tratamiento de enfermedades.

18. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 12 o un compuesto seleccionado del grupo de

etil 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

etil 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato,

etil 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]- benzodiazepina-10-carboxilato,

10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]- benzodiazepina,

10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-

benzodiazepina,

3-cloro-10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-

benzodiazepina, y

etil 3-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato

para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos cognitivos.

19. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo a las reivindicaciones 1 a 12 o un compuesto seleccionado del grupo de

etil 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]-
 benzodiazepina-10-carboxilato,
 etil 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-
 d][1,4]- benzodiazepina-10-carboxilato,
 etil 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-
 d][1,4]- benzodiazepina-10-carboxilato,
 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-imidazo[1,5-
 a][1,2,4]triazolo[4,3
 -d][1,4]- benzodiazepina,
 10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-3-fluoro-9H-
 imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
 benzodiazepina,
 3-cloro-10-(3-ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)-9H-
 imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
 benzodiazepina y
 etil 3-metil-9H-imidazo [1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-
 d][1,4]- benzodiazepina-10-carboxilato
 para la preparación de un medicamento para el
 tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

TRADUCCION OFICIAL No. 9494

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

Traducción de la apostilla en alemán que se encuentra a continuación de una declaración expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2001/395, el 05-09-2001, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un documento de Cesión, escrito en inglés, presentado a él por la F. Hoffmann-La Roche.

APOSTILLA

(Convención de La Haya du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 7 de septiembre 2001

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 7772/12901

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Hanna Lauener

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

Bogotá, 23 de abril 2003

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Luz Arriaga de Herber
Resolución No.549 MinJusticia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

un minis
U 25582

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO PRESENTA
LAS FIRMAS DE LOS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2003 MAY -7 P 12:09

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-05-08-241
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

Caso 20773

TRASPASO

Yo/Nosotros el suscrito

Raffaello Mascladri, químico, ciudadano suizo

228 Klybeckstrasse

CH-4057 Basilea, Suiza

Andrew William Thomas, químico, ciudadano británico

5 Zwinglistrasse

CH-4127 Birsfelden, Suiza

Juergen Wichmann, químico, ciudadano alemán

32 Im Wolfischbuehl

D-79585 Steinen, Alemania

CESIONISTA(S), por el presente declaro/amos que soy/somos el inventor
único/conjunto de la invención llamada

Derivados de imidazol[1,5-a][1,2,4]triazol[4,3-d][1,4]benzodiazepina

para la cual la primera solicitud(es) se presentó así:

País/países : **Europa**
Fecha(s) de registro : **16 de noviembre de 2000**
Número de registro : **00124332.8**

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

La presente cesión es para, pero no se limita a los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino

Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU.,
Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho para solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto para reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud registrada en el país (países) anteriormente mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmado en Basilea, Suiza, este día 5 de enero de 2.001

Por

(firma: ilegible)

Raffaello Masciadri

(firma: ilegible)

Andrew William Thomas

(firma: ilegible)

Juergen Wichmann

Se requiere legalización

Legalización

Por el presente certificamos que la firma del documento anterior

Raffaello Mascladri, Andrew William Thomas

Juergen Wichmann, todos químicos

empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quienes conozco personalmente, es genuina.

Basilea, Suiza

10 de enero de 2001

No. 393

Cancillería de Estado de la ciudad de Basilea.

(firma: ilegible)

Hay un sello.

Heidi Fischer

Colombia

Caso 20773

Declaración

Yo, el suscrito notario público, por el presente declaro que la copia anexa llamada 'Cesión' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 05-09-2001 (día cinco de septiembre de dos mil uno)

(firma: ilegible)

Notario

Leg. Prot. 2001 No. 395

Hay un sello.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 8 de mayo de 2.003, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Colombia

F. Hoffmann
Case 20773Declaration

I, the undersigned notary public, herewith declare that the annexed copy entitled
'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

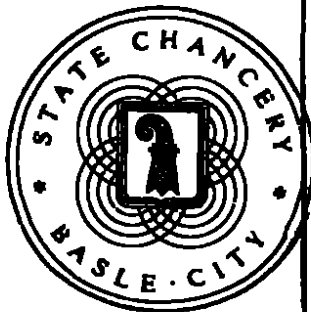
F. Hoffmann-La Roche AG

Basel/Switzerland, this 05-09-2001 (fifth day of September two thousand and one)

Dr. P. Kuster
Mhr

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Prot. 2001 No. 395



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von *Dr. iur.*

P. Kuster

3. In seiner Eigenschaft als *off. Notar*

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des *(Notar)*

Gemeinderat

Bestätigt

- 7. Sep. 2001

5. in Basel (Bâle)

6. am

7. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. *7722/12901*

9. Siegel/Stempel:

10. Unterschrift:

H. Lauenroth
Hanna Lauenroth

LUZ ARRIAGA DE VERA
FADUSTRADA E INI.T.P.H. OFICIAL
Luz Arriaga de Vera
Resolución No.599 Minjusticia

Assignment

157 $\frac{43}{+3}$
160

I/WE, the undersigned

Raffaello Masciadri, chemist, a Swiss citizen
228 Klybeckstrasse
CH-4057 Basle, Switzerland

Andrew William Thomas, chemist, a British citizen
5 Zwinglistrasse
CH-4127 Birsfelden, Switzerland

Juergen Wichmann, chemist, a German citizen
32 Im Wolfischbuehl
D-79585 Steinen, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

Imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepine derivatives

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country/countries : Europe
Filing date(s) : November 16, 2000
Filing number(s) : 00124332.8

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed at Basle, Switzerland, this 5th day of January, 2001
by

Raffaello Masciadri
Raffaello Masciadri

Andrew William Thomas
Andrew William Thomas

Juergen Wichmann
Juergen Wichmann

Legalization required

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

**Raffaello Masciadri, Andrew William Thomas,
Juergen Wichmann, all chemists**

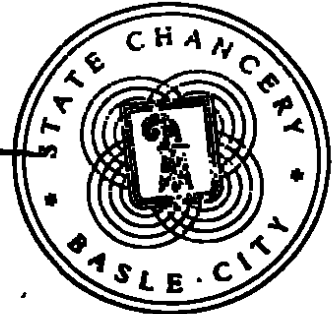
in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are
personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland

10. Jan. 2001

No. **393**

Fischer
Heldi Fischer



**State Chancery of the
Canton of Basel-Stadt**

تصديق
10 كانون الثاني 2001

151
158

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RÉQUISITOS MINIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- Descripción de la invención
- Dibujos de ser estos pertinentes
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas

119
113
166
1243

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- 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. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 83039925 00500000

Folios: 166

Fecha (MM): 2003-05-13 17:15:27

Fecha trámite : 011 PCT-PATENT 373 FASE NNCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sc.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



2020
Bogotá DC

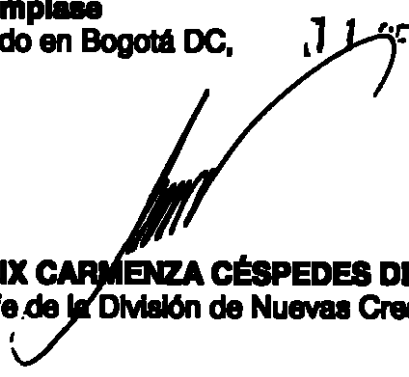
Folio 162

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado(a)
F.HOFFMANN-LA ROCHE AG

REFERENCIA:	Radicación No.	03-39955
	Solicitud Internacional	PCT/EP01/12887
	Fecha Inicio fase nacional	16-06-2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1107
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 11 SET. 2003


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202059