



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

07-39712

21. EXPEDIENTE N° 07-39712

54. TÍTULO "DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA SUSTITUIDA POR HALÓGENO"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 487/14

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 20 ABR 2007

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº 07-068712-0000-0000

Fecha: 2007-04-20 16:59:16

Dep: 2025 NUECREACION

Tipo: 11 PATENTIZA

Cve: 372 FASENACIONALI

Año: 411 PRESENTACION

Folios: 118

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 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3284270 Fax: 5069701

E-mail: jiloco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 6º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 5069701

E-mail: jiloco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 30.680.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: KNUST, Henner y THOMAS, Andrew, William.

Dirección: Untere Dorfstrasse 20, 79616 Rheinfelden y Weinbergstrasse 29, CH-4102 Binningen.

Nacionalidad o Domicilio: Alemania y Suiza.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/010907

Fecha: 11/10/05

Publicación Internacional No. WO 2008/045422 A1

Fecha: 04/05/08

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA SUSTITUIDA POR HALÓGENO"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 487/14 ; A61K 31/55 ; A61P 25/00

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EP

20/10/04

04105167.3

⑨

Comprobante de Pago No. 07-29.392

Fecha: 12-04-07

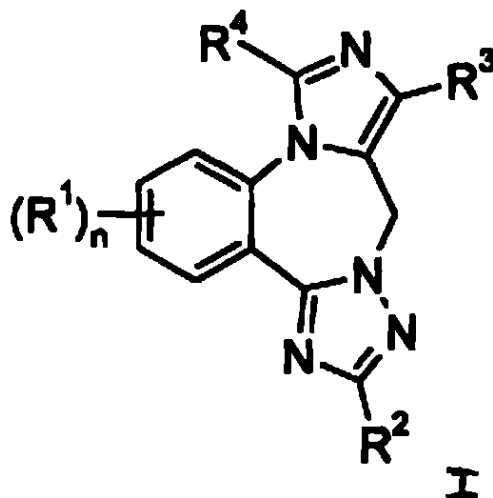
⑩

ANEXOS

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

⑪

FIGURA CARACTERISTICA:



⑫

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: AUCIA LLOBEDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.680.713

T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-036712-00000-0000

 Fecha: 2007-04-20 18:52:15 Dep. 2020 NUCREGACION
 Tm. 11 PATENTE YI Eys: 379 FASE NACIONAL II
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 118

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

 RECIBO OFICIAL DE CASH : 07 - 29,392
 FECHA : ABRIL 12 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº. PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00119-6	55738177	12/04/2007	3,616,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30009-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXPEDIENTE NO. _____

77

3

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ 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.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

3

u

TRADUCCION OFICIAL No.

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

Traducción de la apostilla en Inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Ströbel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma Inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1951)

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 18 de agosto 2004

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

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

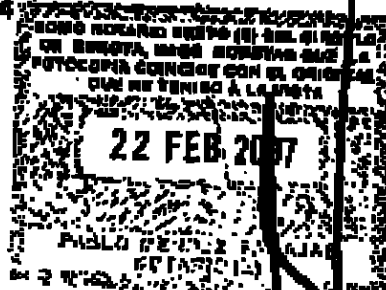
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Ugo Uricoechea
Ugo Uricoechea
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

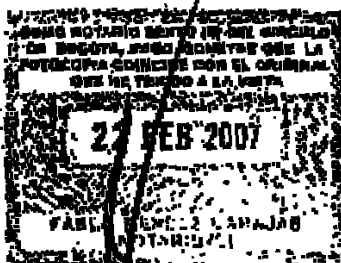
PER SET -3 P 12-12

Jes
JEFE DE INVESTIGACIONES
FISCALIA

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

758651

Alm. V. V. V. V. V.
COTA FIABLE APARECE EN EL
BOLETIN DE INVESTIGACIONES
LAS FUENTES DE INFORMACION



Los abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, 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 creyeran 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, desistir, 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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.

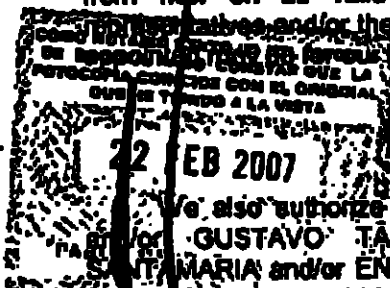
Dado y firmado

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

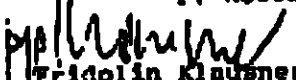
hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial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

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, 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 and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments 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 be passed over to the courts, we authorize said agents 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, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them



We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, 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.

Given and signed this 11th day of August 2007.
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuratorship


Denise Strabel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

6

El día 17 de Agosto de 2004, compareció
Fridolin Klausner y Denise Strebel
quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien declarando juramentado declaró y dijo que
él es el titular del poder/mo notario,
de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía
nombrada en el documento que antecede, una
sociedad debidamente organizada y existente
conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la
ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida
para un período de duración que aún no ha
terminado, que ejerce su objeto social conforme a
las leyes de Suiza; que el declarante está 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 estipulada 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 Basilea,
con fecha 14 JUNIO 1997, y certifica que de
conformidad con la legislación de dicho País, la
anterior declaración juramentada es prueba
suficiente de que los hechos sobre que ella versa son
claros o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

On this 17th day of August 2004
personally Fridolin Klausner and Denise Strebel
came both Swiss citizens and Swiss residents,
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 Holder of
Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA
ROCHE AG, the company named within, a
Corporation organized and existing under the laws of
the Switzerland, domiciled at the City of Basel,
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Switzerland; 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
Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of
June 1997, and hereby certifies that under
the laws of said Country the foregoing
acknowledgment is sufficient proof that the facts
therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of
two thousand and four)

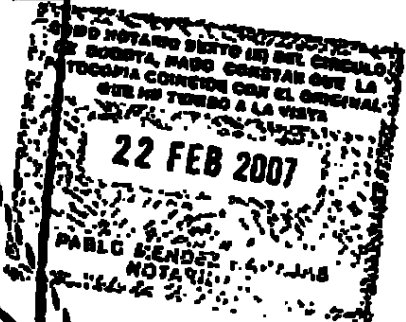
D. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



Allg. Prot. - 4

20



6

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)
This official document

2. is signed by [Signature]

3. in his/her function as [Signature]

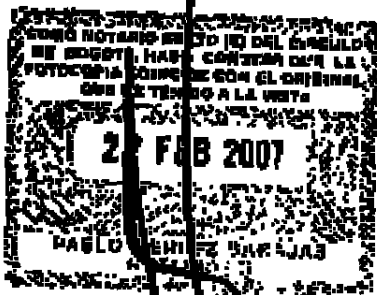
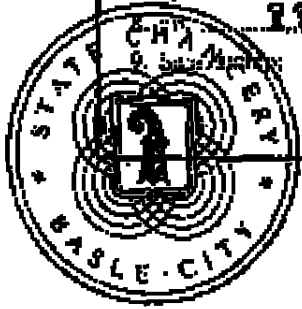
4. and certified by the seal of the Grand

Certified 18 AUG 2004

5. in Basel (Halle) 6. by [Signature]

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt 2236 / 10 276

8. Date: [Signature] 10. Signature: [Signature]



Revisar fotos 9, 10 y 11

- Extracto

- Fotografías

61



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Maya
Technologies S.A.
Instituto de Investigaciones y Estudios

Expediente No		01039712.	No de Folia
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:

Arte Final.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
TCT/EP2005/010907

A. CLASIFICACIÓN DE MATERIA
C07D487/14 A61K 31/55 A61P 25/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) a partir de la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS DE BÚSCA

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

C07D

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

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

EPO-Interna, WPI Data, C11EM ABS Data, REILSTEIN Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Clasificación de documento, con indicación, donde sea apropiada, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 02/094834 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 28 de Noviembre de 2002 (2002-11-28) ejemplos	1-19
Y	WO 02/40487 A (F. HOFFMANN-LAROCHE AG) 23 de Mayo de 2002 (2002-05-23) ejemplos	1-19
A	EP 0 519 307 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 23 de Diciembre de 1992 (1992-12-23) citado en la solicitud ejemplos; compuesto XXIV	1-19

☒ 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

'I' 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)

'Y' 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 compara con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se compara con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'A' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

13 de Febrero de 2006

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

21/02/2006

Nombre y dirección de correo de EPO
European Patent Office, P.B. 5818 Postlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Menegaki, F

Forma PCT/ISA/218 (Segunda hoja) (Abril 2005)

3 7. REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/010907

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de las partes relevantes	Referencia a la indicación No.
A	GERECKE MAX ET AL: "Nuevos derivados tetraclóricos de imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepinas y de imidazo[1,5-a][1,4]benzo[1,3,2-f][1,4]diazepinas" HETEROCYCLES, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 39, no. 2, 1994, páginas 693-721, XP002198330 ISSN: 0385-5414 página 697; ejemplos; compuesto 36	1-19

REPORTE DE HUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/010907

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación		Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 02094834	A	28-11-2002	AT	283857 T	15-12-2004
			BG	108369 A	31-01-2005
			BR	0209859 A	18-06-2004
			CA	2446903 A1	28-11-2002
			CN	1509289 A	30-06-2004
			CZ	20033355 A3	14-07-2004
			DE	60202147 D1	05-01-2005
			DE	60202147 T2	01-12-2005
			ES	2232778 T3	01-06-2005
			HR	20030890 A2	31-08-2005
			HU	0400743 A2	28-07-2004
			JP	2004531563 T	14-10-2004
			MA	27024 A1	20-12-2004
			MX	PA03010529 A	02-03-2004
			NO	20035104 A	17-11-2003
			NZ	529097 A	29-04-2005
			PL	366846 A1	07-02-2005
			PT	1399448 T	31-03-2005
			SK	15252003 A3	03-08-2004
			US	2003055042 A1	20-03-2003
			ZA	200308544 A	31-01-2005
WO 0240487	A	23-05-2002	AT	268776 T	15-06-2004
			AU	1700702 A	27-05-2002
			BG	107817 A	30-07-2004
			BR	0115393 A	06-07-2004
			CA	2427576 A1	23-05-2002
			CN	1474820 A	11-02-2004
			CZ	20031597 A3	12-11-2003
			DE	60103776 D1	15-07-2004
			DE	60103776 T2	14-07-2005
			ES	2220831 T3	16-12-2004
			HK	1052442 A1	27-05-2005
			HR	20030360 A2	30-04-2005
			HU	0303281 A2	28-01-2004
			JP	2004517070 T	10-06-2004
			MA	26962 A1	20-12-2004
			MX	PA03004251 A	22-09-2003
			NO	20032208 A	15-05-2003
			NZ	525413 A	25-02-2005
			PL	362926 A1	02-11-2004
			PT	1337535 T	30-09-2004
			SK	7232003 A3	02-03-2004
			TR	200402073 T4	21-10-2004
			US	2002103371 A1	01-08-2002
			ZA	200303435 A	05-08-2004
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
			FI	922827 A	18-12-1992
			IE	921945 A1	30-12-1992
			JP	1978031 C	17-10-1995
			JP	5202051 A	10-09-1993
			JP	7008869 B	01-02-1995
			NO	922367 A	18-12-1992
			NZ	243091 A	25-11-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
EP2005/010907

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D487/14 A61K31/55 A61P25/00

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)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation is the extent that such documents are included in the lists submitted

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

EP0-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WD 02/094834 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 28 November 2002 (2002-11-28) examples	1-19
Y	WD 02/40487 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 23 May 2002 (2002-05-23) examples	1-19
A	EP 0 519 307 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 23 December 1992 (1992-12-23) cited in the application examples; compound XXIV	1-19
	-/-	

☒ Further documents available in the continuation of Part C.

☒ See point 1.2.1. of the International Search Report.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be a particularly relevant document
- *E* earlier document, but published on or after the international filing date
- *L* document which may give doubts as to priority claims or which is cited to establish the publication date of another document or other special reason (see specification)
- *P* document relating 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 differs in a significant manner or cannot be considered to involve an inventive step when the document or documents are taken into account
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention would be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other cited documents, even combinations being regarded as a general state of the art
- *Z* document outside of the same technical field

Date of the actual completion of the international search

13 February 2006

Date of mailing of the international search report

21/02/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. Box 16 Patenthaus 2
NL - 3720 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-9640, Te. 31 651 494-4,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorised officer

Manegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
1/EP2005/010907

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim no.
A	GERECKE MAY ET AL: "New tetracyclic derivatives of imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepines and of imidazo[1,5-a]thieno[3,2-f][1,4]diazepines" HETEROCYCLES, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 39, no. 2, 1994, pages 693-721. XP002198330 ISSN: 0386-5414 page 697; examples; compound 26	1-19

Form PCT/ISAR/10 (continued from Form PCT/ISAR/10/1)

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2005/010907

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02094834	A	28-11-2002	AT 283857 T 15-12-2004
			BG 108369 A 31-01-2005
			BR 0209859 A 15-06-2004
			CA 2446903 A1 28-11-2002
			CN 1509289 A 30-06-2004
			CZ 20033355 A3 14-07-2004
			DE 60202147 D1 05-01-2005
			DE 60202147 T2 01-12-2005
			ES 2232778 T3 01-06-2005
			HR 20030890 A2 31-08-2005
			HU 0400743 A2 28-07-2004
			JP 2004531563 T 14-10-2004
			MA 27024 A1 20-12-2004
			MX PA03010529 A 02-03-2004
			NO 20035104 A 17-11-2003
			NZ 529097 A 29-04-2005
			PL 366846 A1 07-02-2005
			PT 1399448 T 31-03-2005
			SK 15252003 A3 03-08-2004
			US 2003055042 A1 20-03-2003
			ZA 200308544 A 31-01-2005
WO 0240487	A	23-05-2002	AT 268776 T 15-06-2004
			AU 1700702 A 27-05-2002
			BG 107817 A 30-07-2004
			BR 0115393 A 06-07-2004
			CA 2427576 A1 23-05-2002
			CN 1474820 A 11-02-2004
			CZ 20031597 A3 12-11-2003
			DE 60103776 D1 15-07-2004
			DE 60103776 T2 14-07-2005
			ES 2220831 T3 16-12-2004
			HK 1062442 A1 27-05-2005
			HR 20030360 A2 30-04-2005
			HU 0303281 A2 28-01-2004
			JP 2004517070 T 10-06-2004
			MA 26962 A1 20-12-2004
			MX PA03004251 A 22-09-2003
			NO 20032208 A 15-05-2003
			NZ 525413 A 25-02-2005
			PL 362925 A1 02-11-2004
			PT 1337535 T 30-09-2004
			SK 7232003 A3 02-03-2004
			TR 200402073 T4 21-10-2004
			US 2002103371 A1 01-08-2002
			ZA 200303435 A 05-08-2004
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
			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

Form PCT/ISA/190 (patent family annex) (April 2004)

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

4 de Mayo de 2006 (04.05.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2006/045429 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07D 487/14 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

(74) Agente: POPPE, Regina et al.; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2003/016907

(22) Fecha de Registro Internacional: 11 de Octubre de 2003 (11.10.2003)

(23) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

04105167.3

20 de Octubre de 2004 (20.10.2004)

EP

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BD, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GR, GT, HK, HN, HU, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, CH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). Estrasburgo (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Europa (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LI, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK, TR). OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH); Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventores: e

(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente) KNUST, Henner (DE/DE); Ullmann-Dammstrasse 20, 79618 Rheinfelden (DE). THOMAS, Andrew, William (GB/CH); Zwinglistrasse 4, CH-4127 Hettlingen (CH).

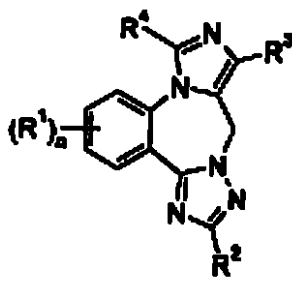
Publicador

- con reservas de divulgación internacional

- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibir modificaciones

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

(54) Título: "DERIVADOS DE BENZODIAZEPINA SUSTITUIDA POR HALÓGENO"



(I)

(57) Resumen: La invención se refiere a derivados de imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina sustituida por halógeno de la fórmula (I), y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de la ampliación cognitiva, trastornos cognitivos, ansiedad, enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia.

AB

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 May 2006 (04.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/045429 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/14 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/010907

(22) International Filing Date: 11 October 2005 (11.10.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
04105167.3 20 October 2004 (20.10.2004) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): KNUST, Henner
[DE/DE]; Untere Dorfstrasse 20, 79618 Rheinfelden (DE).
THOMAS, Andrew, William [GB/CH]; Zwinglistrasse 4,
CH-4127 Birsfelden (CH).

(74) Agents: POPPE, Regina et al.; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GI, GM, GR, GU, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

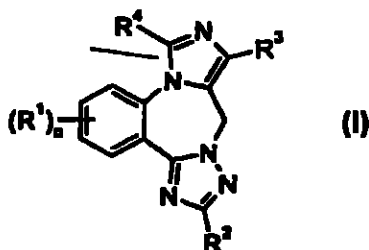
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: HALOGEN SUBSTITUTED BENZODIAZEPINE DERIVATIVES



(57) Abstract: The invention relates to halogen substituted imidazo [1,5-a] [1,2,4] triazolo [1,5-d] [1,4] benzodiazepine derivatives of formula (I), and to their pharmaceutically acceptable acid addition salts. The compounds may be used for the treatment of cognitive enhancer, cognitive disorders, anxiety, Alzheimer's disease and schizophrenia.

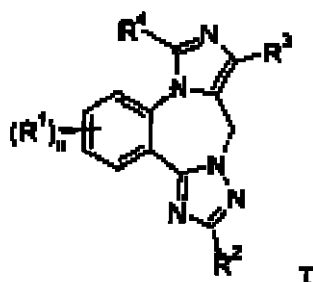
WO 2006/045429 A1

17

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION**

Reivindicaciones

1. Derivados de imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-[1,4]benzodiazepina sustituida por halógeno de la fórmula



5 en la que

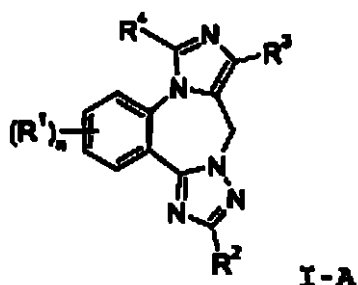
- R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, $Si(CH_3)_3$, o alquilo inferior sustituido por halógeno o es alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido por halógeno o es alquénilo inferior, alquénilo inferior, CN, biciclo-[2.2.1]hept-5-en-2-ilo, arilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, amino o alcoxi inferior o es ariloxi, heteroarilo, benzo[1,3]dioxolilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-O(CH_2)_nOH$, $-CO(O)$ -alquilo inferior, $-NR'_2$ o $-C\equiv C-R''$;
- 10 R^2 es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)$ -cicloalquilo, $-S(O)_2$ -alquilo inferior o arilo, sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno y alquilo inferior sustituido por halógeno;
- 15 R^3 es hidrógeno, $-Si(CH_3)_3$, alquilo inferior, cicloalquilo o $-(CH_2)_n-O$ -alquilo inferior;
- R^4 es hidrógeno, metilo o arilo;
- R^5 es halógeno;
- R^6 es hidrógeno o halógeno;

n es 1 ó 2;

m es 1, 2 ó 3;

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

2. Derivados de imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
5 [1,4]benzodiazepina sustituida por halógeno de la fórmula



en la que

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o es alcoxi inferior o
10 alcoxi inferior sustituido por halógeno o es alquenilo inferior, alqueniloxi inferior, CN, arilo o es ariloxi, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -O(CH₂)_m-OH, -NR', o -C≡C-R'';

R' es hidrógeno, alquilo inferior, -C(O)-alquilo inferior,
15 -C(O)-cicloalquilo, -S(O)₂-alquilo inferior o arilo, sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno y alquilo inferior sustituido por halógeno;

R'' es hidrógeno, -Si(CH₃)₃, alquilo inferior, cicloalquilo o
20 -(CH₂)_n-O-alquilo inferior;

R² es hidrógeno, metilo o arilo;

R³ es halógeno;

R⁴ es hidrógeno o halógeno;

n es 1 ó 2;

m es 1, 2 ó 3;

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R³ cloro.

5 4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 3, en la que R³ es hidrógeno.

5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

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

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

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

15 10-cloro-3-etoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,

10-cloro-3-(2-fluor-etoxi)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triaz -
lo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,

20 10-cloro-3-(2,2-difluor-etoxi)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]tria-
zolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,

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

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

25 10-cloro-3-metilamino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-
d][1,4]benzodiazepina,

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

- 3-bencilamino-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-tiomorfolin-4-il-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 5 10-cloro-3-imidazol-1-il-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 3-acetilamino-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 3,10-dicloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 10 zodiazepina,
- 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 15 10-cloro-3-etinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-prop-1-inil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-ciclopropiletinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 20 10-cloro-3-etil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-ciclopropil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 25 10-cloro-3-difluormetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 3-bencil-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,

v

- 10-cloro-3-fenil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-ciano-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 5 10-cloro-3-(piridin-3-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo-
[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-propil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 3-butil-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
10 [1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-vinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-(metoxi-carbonil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo
[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 15 10-cloro-3-(propa-1,2-dienil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo
[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 3-(ciclopropanccarbonil-amino)-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina o
- 0-cloro-3-ciclopropilamino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo
20 [1,5-d][1,4]benzodiazepina.

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 3, en la que R² es metilo.

7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 6, dichos compuestos son:

- 25 3,10-dicloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 3-bromo-10-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo-
[1,5-d][1,4]benzodiazepina,

-26

23

10-cloro-3-etinil-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo-
[1,5-d][1,4]benzodiazepina,

10-cloro-3-ciclopropil-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina o

5 10-cloro-3-ciano-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo-
[1,5-d][1,4]benzodiazepina.

8. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R³ es bromo.

9. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación

10 8, dichos compuestos son:

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

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

15 10. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R³ yodo.

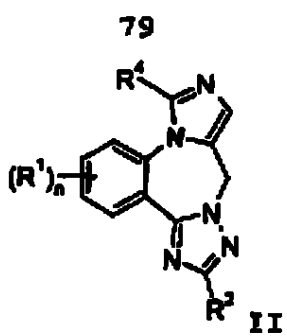
11. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 10, dicho compuesto es

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

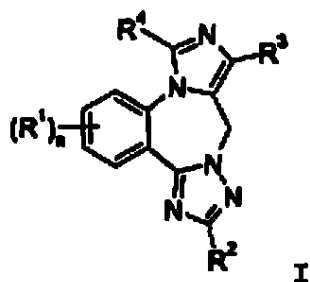
20 12. Un proceso de obtención de los compuestos de la fórmula I definida en la reivindicación 1, dicho proceso consiste en:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

24



con un compuesto halogenante para obtener un compuesto de la fórmula



5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y, si se desea, en convertir un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de la fórmula I según la reivindi-
10 cación 1, cuando se obtiene por un proceso reivindicado en la reivindicación 12 o por un método equivalente.

14. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 15. Un medicamento según la reivindicación 14 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la subunidad GABA A $\alpha 5$, elegidas entre ampliación cognitiva y trastornos cognitivos.

16. Un medicamento según la reivindicación 15 para el
20 tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

13

17. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de ampliación cognitiva, trastornos cognitivos, ansiedad y esquizofrenia.

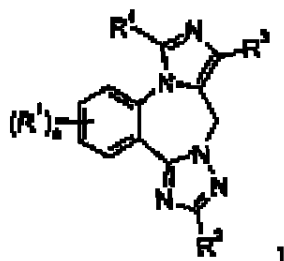
5 18. El uso de un compuesto de la fórmula I según la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

19. La invención tal como se ha descrito.

24

Claims

1. Halogen substituted imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine derivatives of formula



5 wherein

R^1 is hydrogen, halogen, lower alkyl, $Si(CH_3)_3$ or lower alkyl, substituted by halogen, or is lower alkoxy or lower alkoxy, substituted by halogen, or is lower alkenyl, lower
 10 alkenyloxy, CN, bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl, aryl, optionally substituted by lower alkyl, amino or lower alkoxy, or is erythro, heteroaryl, benzo[1,3]dioxolyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, $-O(CH_2)_mOH$, $-CO(O)$ -lower alkyl, $-NR^2$ or $-C \equiv C-R''$;

R' is hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl, $-C(O)$ -lower alkyl, $-C(O)$ -cycloalkyl, $-S(O)_2$ -lower alkyl, or aryl, unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen or lower alkyl, substituted by halogen;

15 R'' is hydrogen, $-Si(CH_3)_3$, lower alkyl, cycloalkyl or $-(CH_2)_m-O$ -lower alkyl;

R^2 is hydrogen, methyl or aryl;

R^3 is halogen;

R^4 is hydrogen or halogen;

n is 1 or 2;

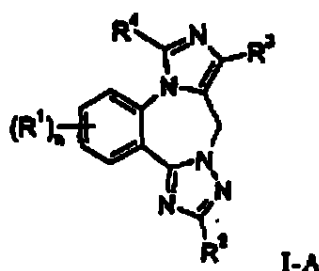
20 m is 1, 2 or 3;

and their pharmaceutically acceptable acid addition salts.

2. Halogen substituted imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine derivatives of formula

27

- 46 -



wherein

R¹ is hydrogen, halogen, lower alkyl or lower alkyl substituted by halogen, or is lower alkoxy or lower alkoxy substituted by halogen, or is lower alkenyl, lower alkenyloxy, CN, aryl, or is aryloxy, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, -O(CH₂)_mOH, -NR'₂ or -C≡C-R'';

R' is hydrogen, lower alkyl, -C(O)-lower alkyl, -C(O)-cycloalkyl, -S(O)₂-lower alkyl, or aryl, unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen or lower alkyl, substituted by halogen;

R'' is hydrogen, -Si(CH₃)₃, lower alkyl, cycloalkyl or -(CH₂)_m-O-lower alkyl;

R² is hydrogen, methyl or aryl;

R³ is halogen;

R⁴ is hydrogen or halogen;

n is 1 or 2;

m is 1, 2 or 3;

and their pharmaceutically acceptable acid addition salts.

3. Compounds of formula I according to claim 1, wherein R³ chlorine.

4. Compounds of formula I according to claim 3, wherein R² is hydrogen.

5. Compounds of formula I according to claim 4, which compounds are:

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

30

- 10-chloro-3-(2-fluoro-ethoxy)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 10-chloro-3-(2,2-difluoro-ethoxy)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 5 10-chloro-3-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 10-chloro-3-vinyloxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 10-chloro-3-methylamino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 10-chloro-3-dimethylamino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 10 3-benzylamino-10-chloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 10-chloro-3-thiomorpholin-4-yl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 10-chloro-3-imidazol-1-yl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 15 3-acetylamino-10-chloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 3,10-dichloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 3-bromo-10-chloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 10-chloro-3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 10-chloro-3-ethyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 20 10-chloro-3-prop-1-ynyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 10-chloro-3-cyclopropylethynyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 10-chloro-3-ethyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 10-chloro-3-cyclopropyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 25 10-chloro-3-difluoromethyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 3-benzyl-10-chloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 10-chloro-3-phenyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 10-chloro-3-cyano-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 50 10-chloro-3-(pyridin-3-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 10-chloro-3-propyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 3-butyl-10-chloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 10-chloro-3-vinyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 10-chloro-3-(methoxy-carbonyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
 35 10-chloro-3-(propa-1,2-dienyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,

3-(cyclopropanecarbonyl-amino)-10-chloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine or
0-chloro-3-cyclopropylamino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine.

5 6. Compounds of formula I according to claim 3, wherein R² is methyl.

7. Compounds of formula I according to claim 6, which compounds are
3,10-dichloro-6-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
3-bromo-10-chloro-6-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
10 10-chloro-3-ethynyl-6-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine,
10-chloro-3-cyclopropyl-6-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine or
10-chloro-3-cyano-6-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine.

8. Compounds of formula I according to claim 1, wherein R³ is bromine.

9. Compounds of formula I according to claim 8, which compounds are
10-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine or
20 10-bromo-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine.

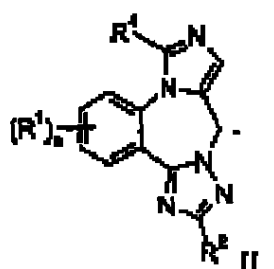
10. Compounds of formula I according to claim 1, wherein R³ iodine.

11. Compounds of formula I according to claim 10, which compound is
3-chloro-10-iodo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepine.

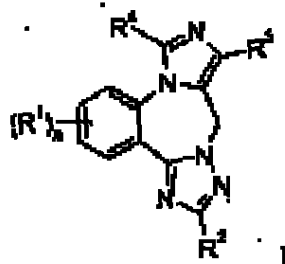
25 12. A process for preparation of compounds of formula I as defined in claim 1, which process comprises

reacting a compound of formula

- 49 -



with a halogenating agent to a compound of formula



- 5 wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 and n are as described in claim 1,
and, if desired, converting a compound of formula I into a pharmaceutically acceptable salt.
13. A compound of formula I according to claim 1, whenever prepared by a process as claimed in claim 12 or by an equivalent method.
- 10 14. A medicament containing one or more compounds of formula I in accordance with claim 1 and pharmaceutically acceptable excipients.
- 15 15. A medicament according to claim 14 for the treatment of diseases related to the GABA A $\alpha 5$ subunit selected from cognitive enhancer or cognitive disorders.
16. A medicament according to claim 15 for the treatment of Alzheimer's disease.
- 15 17. The use of a compound of formula I according to claim 1 for the preparation of a medicament for the treatment of cognitive enhancer, cognitive disorders, anxiety and schizophrenia.
18. The use of a compound of formula I according to claim 1 for the preparation of a medicament for the treatment of Alzheimer's disease.
- 20 19. The invention as hereinbefore described.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

31

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22704	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Formu PCT/EPA/416																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/010907	Fecha de registro internacional (día / mes / año) 11.10.2005	Fecha de prioridad (día / mes / año) 30.10.2004																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D487/14 A61K31/55 A61P25/00																										
Solicitante F. HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de 5 hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen modificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) , que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del Reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; situaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del Reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; situaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del Reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☐	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; situaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 06.04.2006	Fecha de terminación de este reporte 12.09.2006																									
Nombre y dirección de correo de la Autoridad de examen preliminar internacional European Patent Office 7-80198 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epau & Fax: +49 89 2399 - 4465	Funcionario autorizado Menegaki, Fotini Teléfono No. +49 89 2399-																									

21

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional No.
PCT/EP2005/010907

32

Casilla No. 1 Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.

☐ Este Reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:

- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b)).
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basa en (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):

Descripción, Páginas

1-14 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-19 como se presentaron originalmente

☐ la secuencia numerada y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria a la Secuencia Numerada

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (especificar)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la casilla suplementaria (regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (especificar)
- ☐ algunas tabla(s) relatando secuencia numerada (especificar)

*si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas"

23

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N) Si: Reivindicaciones 1-19
No: Reivindicaciones

Nivel inventivo (ES) Si: Reivindicaciones 1-19
No: Reivindicaciones

Aplicabilidad industrial (IA) Si: Reivindicaciones 1-19
No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7):

ver hoja separada

(V)

En relación con el Reporte Internacional de Búsqueda, así como el arte previo citado por el Solicitante en la descripción, la materia objeto reclamada difiere de los compuestos revelados en los documentos:

D1: WO 02/094834 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) Noviembre 28, 2002 (2002-11-28)

D2: WO 02/40487 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) Mayo 23, 2002 (2002-05-23)

D3: EP-A-0 519 307 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) Diciembre 23, 1992 (1992-12-23)

D4: GERECKE MAX Y COLS: "Nuevos derivados tetracíclicos de imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepinas y de imidazo[1,5-a][1,4]diazepinas" HETEROCYCLES, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 39, no. 2, 1994, páginas 693-721, XP002198330 ISSN: 0385-5414

Por lo menos, debido al presente sustituyente 10-Halo en la presente fórmula (I).

Aparentemente, se cumplen los requisitos del Art. 33(2) del PCT.

El problema a resolver parece ser la provisión de compuestos novedosos de la presente fórmula (I) útiles como ligandos selectivos al receptor $\alpha 5$ de GABA-A, para su uso en el tratamiento del Alzheimer.

El documento D1 revela derivados de pirimidinobenzazepina, que portan un grupo sustituyente diferente en la posición 10 y que tiene actividad similar;

El documento D2 revela derivados de imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo [4,3-d][1,4]-benzodiazepina, que difieren además debido al presente sustituyente 10-Halo y que tiene actividad similar;

Los documentos D3/D4, obviamente relacionados entre sí, difieren debido al sustituyente en la posición 10 de los productos finales y los intermediarios; particularmente en los compuestos intermediarios (XXIV), sin hacer referencia a la actividad, en la reivindicación 19 de D3 y el compuesto 26 en D4, puede llevar la., un sustituyente 10-CN, pero no se incluye Halo en la definición del grupo sustituyente en la posición 10.

Por lo tanto, en vista de la diferencia estructural esencial con los productos finales revelados en D1/D2, la persona versada en la materia no habría esperado que los presentes compuestos de fórmula (I) reivindicados, tuvieran una afinidad similar hacia el receptor $\alpha 5$ de GABA-A.

Puede reconocerse un nivel inventivo con base en la justificación en las páginas 12-13 de la descripción, si todos los compuestos llenen las propiedades reivindicadas. En conexión con esto, se

**· REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No.

PCT /EP2005 /010907

hace referencia a las definiciones amplias y/o poco claras, tales como "inferior; alqu(enil)(-oxi); (hetero-)aril; cicloalquil" que aparecen en las reivindicaciones y en la descripción sin especificar el número de átomos de carbono y/o heteroátomos.

Finalmente, se anota que la reivindicación 19 parece ser redundante

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22704		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/16	
International application No. PCT/EP2005/010907		International filing date (day/month/year) 11.10.2005		Priority date (day/month/year) 20.10.2004	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D487/14 A61K31.55 A61P25/00					
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG et al.					
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 902 of the Administrative Instructions).					
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application					
Date of submission of the demand 08.04.2006			Date of completion of this report 12.09.2006		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80289 Munich Tel. +49 89 2369-0 Fax: 523655 e-pine: e Fax: +49 89 2369-4455			Authorized officer Menegaldi, Felini Telephone No. +49 89 2369-		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/010907

37

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(h))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(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)*:

Description, Pages

1-44 as originally filed

Claims, Numbers

1-19 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/010907

89

Box No. 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	1-19
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-19
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

39

(V)

Having regard to the International Search Report as well as the prior art cited by the Applicant in the description the claimed subject-matter differs from the compounds disclosed in documents

- D1: WO 02/094834 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 28 November 2002 (2002-11-28)
D2: WO 02/40487 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 23 May 2002 (2002-05-23)
D3: EP-A-0 519 307 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 23 December 1992 (1992-12-23)
D4: GERECKE MAX ET AL: "New tetracyclic derivatives of imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepines and of imidazo[1,5-a]thieno[3,2-b][1,4]diazepines " HETEROCYCLES, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS B.V. AMSTERDAM, NL, vol. 39, no. 2, 1994, pages 693-721, XP002198330 ISSN: 0385-5414

at least due to the present 10-Halo substituent in present formula (I).
The requirements of Art.33(2) PCT appear to be fulfilled.

The problem to be solved appears to be the provision of novel compounds of present formula (I) useful as GABA-A $\alpha 5$ -receptor selective ligands for use in Alzheimer's treatment.

Doc.(D1) discloses pyrimidobenzazepine derivatives, bearing a different 10-substituent group and having similar activity;

Doc.(D2) discloses imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepine derivatives, differing additionally due to the present 10-Halo substituent and having similar activity;

Doc.(D3)/(D4), obviously related with each other, differ due to the 10-substituent in the end products and intermediates; in particular the intermediate compounds (XXIV), without reference to activity, in Claim 19 of (D3) and compound 26 in (D4) can bear, i.e., a 10-CN substituent, but no Halo is included in the definition of the 10-substituent group.

Therefore, in view of the essential structural difference to the end products disclosed in (D1)/(D2), the skilled man would not have expected that the presently claimed compounds of formula (I) would have similar GABA-A $\alpha 5$ -receptor affinity.

An inventive step can be acknowledged on the basis of the substantiation on p.12-13 of the description, provided that all compounds have the claimed properties. In this connection reference is made to the unclear and/or broad definitions such as "lower,

42

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2005/010907

40

alk(enyl)(-oxy); (hetero-)aryl; cycloalkyl" appearing in the claims and the description without further specifying the number of carbon and/or heteroatoms.

Finally it is noted that Claim 19 appears to be redundant.

43

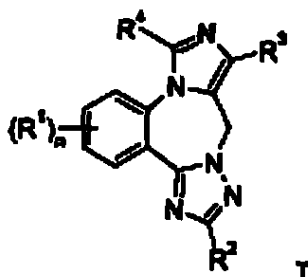
**ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS
REIVINDICACIONES**

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

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

Derivados de benzodiazepina sustituida por halógenoResumen-Objeto y Finalidad de la invención

La invención se refiere a derivados de imidazo[1,5-a]-
5 [1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina sustituida por haló-
geno de la fórmula



y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.
Los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento de la
10 ampliación cognitiva, trastornos cognitivos, ansiedad,
enfermedad de Alzheimer y esquizofrenia.

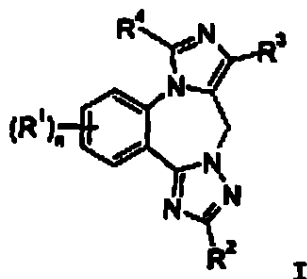
15

20

25

Derivados de benzodiazepina sustituida por halógeno

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



5

en la que

R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, $Si(CH_3)_3$, o alquilo inferior sustituido por halógeno o es alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido por halógeno o es alquénilo inferior, alquéniloxi inferior, CN, biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo, arilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, amino o alcoxi inferior o es ariloxi, heteroarilo, benzo[1,3]dioxolilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-O(CH_2)_nOH$, $-CO(O)$ -alquilo inferior, $-NR'_2$ o $-C\equiv C-R''$;

15

R' es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)$ -cicloalquilo, $-S(O)_2$ -alquilo inferior o arilo, sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno y alquilo inferior sustituido por halógeno;

20

R'' es hidrógeno, $-Si(CH_3)_3$, alquilo inferior, cicloalquilo o $-(CH_2)_m-O$ -alquilo inferior;

R^2 es hidrógeno, metilo o arilo;

R^3 es halógeno;

25 R^4 es hidrógeno o halógeno;

n es 1 ó 2;

m es 1, 2 ó 3;

y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Se ha encontrado que este grupo de compuestos presentan una gran afinidad y selectividad para los sitios de fijación del receptor GABA A $\alpha 5$ y pueden ser útiles como mejoradores cognitivos o para el trastorno de trastornos cognitivos, 5 ansiedad, esquizofrenia o enfermedad de Alzheimer.

Los receptores del principal neurotransmisor inhibitor, el ácido gamma-aminobutírico (GABA), se dividen en dos grupos principales: (1) los receptores GABA A, que son miembros de la superfamilia de receptores de canales iónicos controlados por 10 ligandos (ligand-gated) y (2) los receptores GABA B, que son miembros de la familia de receptores fijados sobre la proteína G. El complejo de receptor GABA A, que es un polímero proteico heteropentamérico fijado sobre membrana, se compone principalmente de las subunidades α , β y γ .

15 Hasta el momento presente se han clonado y secuenciado un total de 21 subunidades de receptores GABA A. Se necesitan tres tipos de subunidades (α , β y γ) para construir los receptores GABA A recombinantes, que imitan en alto grado las funciones bioquímicas, electrofísicas y farmacológicas de los receptores 20 GABA A nativos, obtenidos de células cerebrales de mamíferos. Existen indicios muy fundados de que el sitio de fijación de la benzodiazepina está situado entre las subunidades α y γ . Entre los receptores GABA A recombinantes, el $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ imita muchos efectos de los subtipos clásicos de tipo I BzR, mientras que 25 los canales iónicos $\alpha 2\beta 2\gamma 2$, $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ se denominan tipo II BzR.

McNamara y Skelton han publicado en *Psychobiology* 21, 101-108 que el agonista inverso β -CCM de receptor de benzodiazepina mejora el aprendizaje espacial en el laberinto de 30 agua de Morris. Sin embargo, el β -CCM y otros agonistas inversos de receptores de benzodiazepina convencionales son proconvulsivos o convulsivos, lo cual impide su utilización como agentes mejoradores de conocimiento en los humanos.

Además, estos compuestos no son selectivos de las subunidades de receptores GABA A, mientras que un agonista inverso parcial o totalmente de un receptor GABA A $\alpha 5$, que esté relativamente faltado de actividad en los sitios de fijación de los receptores GABA A $\alpha 1$ y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$, podrá utilizarse para fabricar un medicamento que sea útil para mejorar la cognición y presente una actividad proconvulsiva reducida o nula. Es posible además utilizar los agonistas inversos de GABA A $\alpha 5$ que no estén libres de actividad en los sitios de fijación de los receptores GABA A $\alpha 1$ y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$ pero que sean funcionalmente selectivos de las subunidades que contienen el $\alpha 5$. Con todo, son preferidos los agonistas inversos que son selectivos de las subunidades GABA A $\alpha 5$ y además están relativamente exentos de actividad para los sitios de fijación de los receptores GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, la obtención de los compuestos recién mencionados, los medicamentos que los contienen y su fabricación así como el uso de los compuestos recién mencionados para el control o la prevención de enfermedades, en especial de enfermedades y trastornos del tipo mencionado anteriormente y para la fabricación de los medicamentos correspondientes.

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

Las definiciones siguientes de los términos generales empleados en la presente descripción se aplican a los términos en cuestión con independencia de si aparecen solos o en combinación.

Tal como se utiliza en esta descripción, el término "alquilo inferior" indica un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene 1-7 átomos de carbono, con preferencia

1 - 4, por ejemplo, el metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, 1-butilo, t-butilo y similares.

El término "alquilo inferior sustituido por halógeno" indica un grupo alquilo inferior ya definido, en el que por lo menos un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de halógeno. Los ejemplos de grupos preferidos son el CF_3 , CHF_2 , CH_2F , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$ o CH_2CF_2 o CF_2CH_3 .

El término "alqueno inferior" indica un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene 2-7 átomos de carbono, con preferencia 2 - 4 y en el que por lo menos un enlace es un doble enlace.

El término "arilo" indica un grupo fenilo, bencilo naftilo. Los grupos preferidos son el fenilo y el bencilo.

El término "heteroarilo" indica un anillo aromático de 5 ó 6 eslabones, que contiene de uno a tres heteroátomos, por ejemplo átomos de N, O o S. Son ejemplos de tales grupos heteroarilo el imidazol y la piridina.

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

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

El término "heterocicloalquilo" indica un anillo alquilo cíclico, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo y de uno a tres heteroátomos, tales como N, O o S, por ejemplo los grupos siguientes: morfolina, tiomorfolina, piperazina, piperidina y similares.

El término "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" abarca las sales de ácidos inorgánicos y orgánicos, por ejemplo 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-toluen sulfónico y similares.

Son preferidos a título de ejemplo los compuestos, que tienen una actividad de fijación (K_i) inferior a 15 nM y son selectivos de las subunidades GABA A $\alpha 5$ y están relativamente exentos de actividad en los sitios de fijación de los receptores GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

Los compuestos preferidos de la fórmula I son aquellos, en los que R^2 es cloro.

Los compuestos más preferidos de este grupo son aquellos, en los que R^2 es hidrógeno, por ejemplo los com-

10

puestos siguientes:

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

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

15 [1,4]benzodiazepina,

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

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

20 10-cloro-3-(2-fluor-etoxi)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,

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

25 10-cloro-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,

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

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

30 10-cloro-3-dimetilamino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,

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

- 10-cloro-3-tiomorfolin-4-il-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo-
[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-imidazol-1-il-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-
d][1,4]benzodiazepina,
- 5 3-acetilamino-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-
d][1,4]benzodiazepina,
- 3,10-dicloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]ben-
zodiazepina,
- 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
- 10 [1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-etinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 15 10-cloro-3-prop-1-inil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-
d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-ciclopropiletinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]tria-
zolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-etil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-
- 20 benzodiazepina,
- 10-cloro-3-ciclopropil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-
d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-difluormetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-
d][1,4]benzodiazepina,
- 25 3-bencil-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-fenil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-ciano-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
- 30 [1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-(piridin-3-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-
d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-propil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-

- [1,4]benzodiazepina,
 3-butil-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
 [1,4]benzodiazepina,
 10-cloro-3-vinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
 5 [1,4]benzodiazepina,
 10-cloro-3-(metoxi-carbonil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
 10-cloro-3-(propa-1,2-dienil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
 10 3-(ciclopropanocarbonil-amino)-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina o
 0-cloro-3-ciclopropilamino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina.

- Otros compuestos preferidos de este grupo son aquellos,
 15 en los que R² es metilo, por ejemplo los compuestos siguientes:
 3,10-dicloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
 [1,4]benzodiazepina,
 3-bromo-10-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
 20 10-cloro-3-etinil-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
 10-cloro-3-ciclopropil-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina o
 10-cloro-3-ciano-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina.
 25

Son compuestos preferidos de la fórmula I además aquellos, en los que R³ es bromo, por ejemplo los compuestos siguientes:

- 10-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina o
 30 10-bromo-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina.

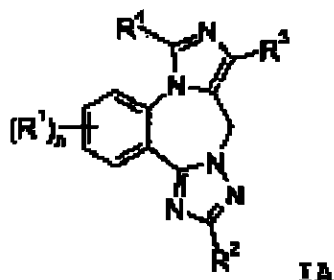
50

Son también compuestos preferidos de la fórmula I aquellos, en los que R^3 es yodo, por ejemplo el compuesto siguiente:

3-cloro-10-iodo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-

5 d][1,4]benzodiazepina.

Otra forma de ejecución de la invención son los compuestos de la fórmula



en la que

10 R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o es alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido por halógeno o es alquénilo inferior, alquénilo inferior, CN, arilo o es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-O(CH_2)_mOH$, $-NR'$, o $-C\equiv C-$
15 R'' ;

R' es hidrógeno, alquilo inferior, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)$ -cicloalquilo, $-S(O)_2$ -alquilo inferior o arilo, sin
sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos
entre el grupo formado por halógeno y alquilo inferior
20 sustituido por halógeno;

R'' es hidrógeno, $-Si(CH_3)_3$, alquilo inferior, cicloalquilo o $-(CH_2)_n-O$ -alquilo inferior;

R^2 es hidrógeno, metilo o arilo;

R^3 es halógeno;

25 R^4 es hidrógeno o halógeno;

n es 1 ó 2;

m es 1, 2 ó 3;

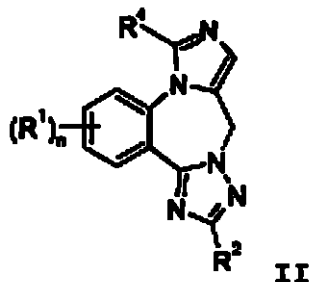
y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

49

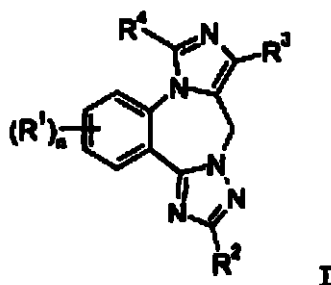
51

Los compuestos presentes de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por procesos descritos a continuación, dichos procesos consisten en:

- 5 hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un agente halogenante, por ejemplo la N-clorosuccinimida, la 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina, bromo o yodo, para obtener un compuesto de la fórmula



10

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n tienen los significados definidos anteriormente,

y, si se desea, convertir un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

- 15 Según la presente invención, los compuestos de la fórmula general I pueden obtenerse del modo siguiente: un compuesto de la fórmula II puede halogenarse con un reactivo apropiado, por ejemplo la N-clorosuccinimida, la N-bromosuccinimida, el yodo o similares, en un disolvente idóneo para obtener un compuesto de
- 20 la fórmula I.

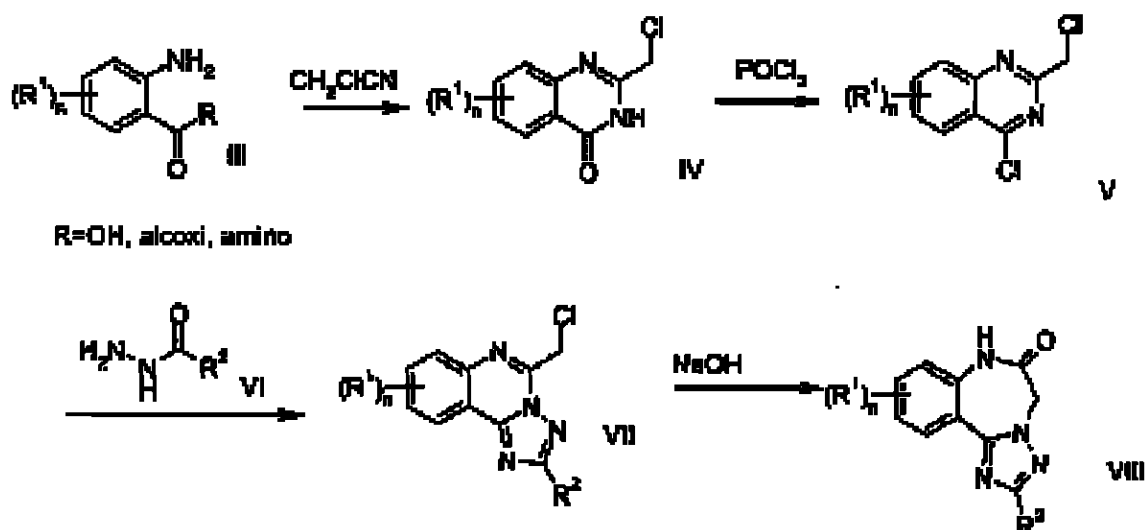
Los siguientes esquemas (esquemas 1 - 4) describen los procedimientos de obtención de compuestos de la fórmula I con mayor detalle. Los materiales de partida son compuestos

52

52

conocidos o que pueden obtenerse con arreglo a métodos ya conocidos de la técnica.

Esquema 1



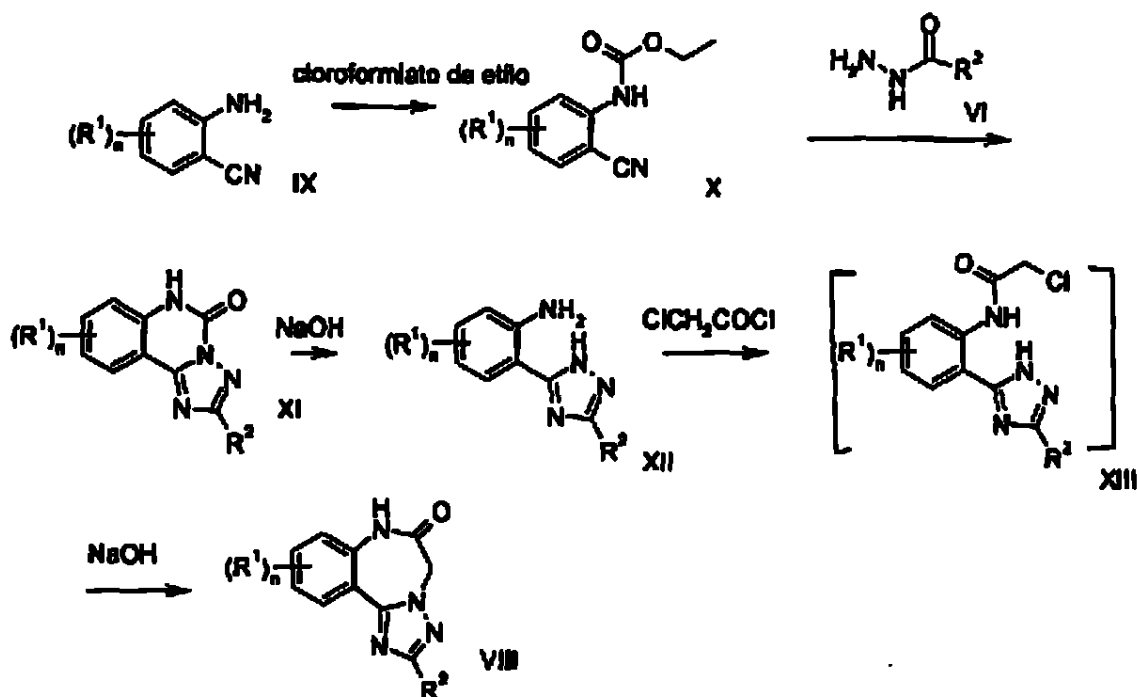
5 Según el esquema 1, el compuesto intermedio correspondiente de la fórmula VIII es conocido (EP 519 307) y puede obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo del modo siguiente.

El compuesto correspondiente de la fórmula III, un
 10 derivado de ácido 2-aminobenzoico sustituido por R¹ y al cloroacetónitrilo se disuelven en dioxano y se introduce entre 5°C y 15°C una débil corriente de HCl seco durante un período de varias horas. Después de la adición de más cloroacetónitrilo se agita la mezcla a temperatura ambiente durante varias horas.
 15 Se purifica el compuesto obtenido de la fórmula IV por métodos convencionales y se disuelve en cloroformo en presencia de N,N-dimetil-p-toluidina. Se añade oxicloruro de fósforo y se calienta la solución. Se purifica el compuesto obtenido de la fórmula V por métodos ya conocidos y se calienta con un
 20 compuesto de la fórmula VI, una acilhidrazida, en tolueno durante varias horas, obteniéndose un compuesto de la fórmula VII, por ejemplo el compuesto 5-clorometil-9-fluor-1,2,4-triazolo[4,3-c]quinazolina. Finalmente se obtiene un compuesto de la fórmula VIII disolviendo un compuesto de la fórmula VII
 25 en dioxano y tratándolo con hidróxido sódico acuoso, de tal

52

manera que la temperatura de reacción se sitúe entre 10 °C y 15 °C. Por aislamiento y purificación convencionales se obtiene el correspondiente producto intermedio de la fórmula VIII, por ejemplo la 10-fluor-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-ona.

Esquema 2

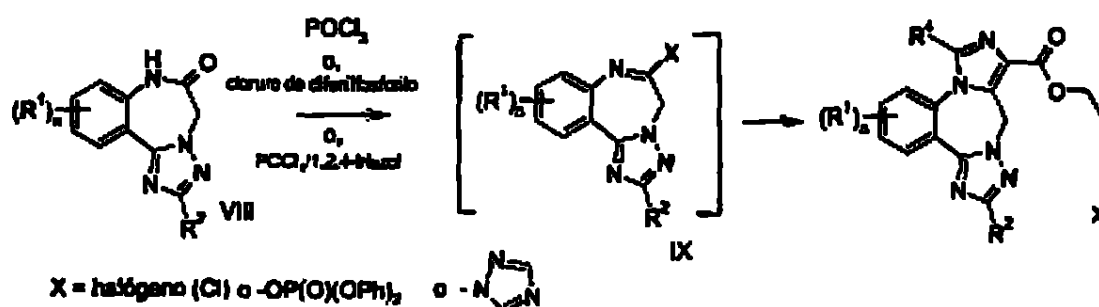


Según el esquema 2 puede obtenerse de forma alternativa un compuesto intermedio apropiado de la fórmula VIII del modo siguiente:

Se calienta el correspondiente compuesto de la fórmula IX, un 2-aminobenzonitrilo sustituido por R^1 , con cloroformiato de etilo para obtener un carbamato de la fórmula X, que se trata con un compuesto de la fórmula VI, una acilhidrazida, en 1-metil-2-pirrolidona a 160 °C eliminando el etanol. Con una purificación convencional se obtiene una urea de la fórmula XI que se calienta con hidróxido sódico acuoso en etilenglicol para obtener un compuesto de la fórmula XII. Por tratamiento de un compuesto de la fórmula XII con cloruro de cloroacetilo en ácido acético se obtiene una amida de la fórmula XIII, que se trata con hidróxido sódico acuoso en dioxano a temperatura ambiente para obtener el compuesto intermedio de la fórmula

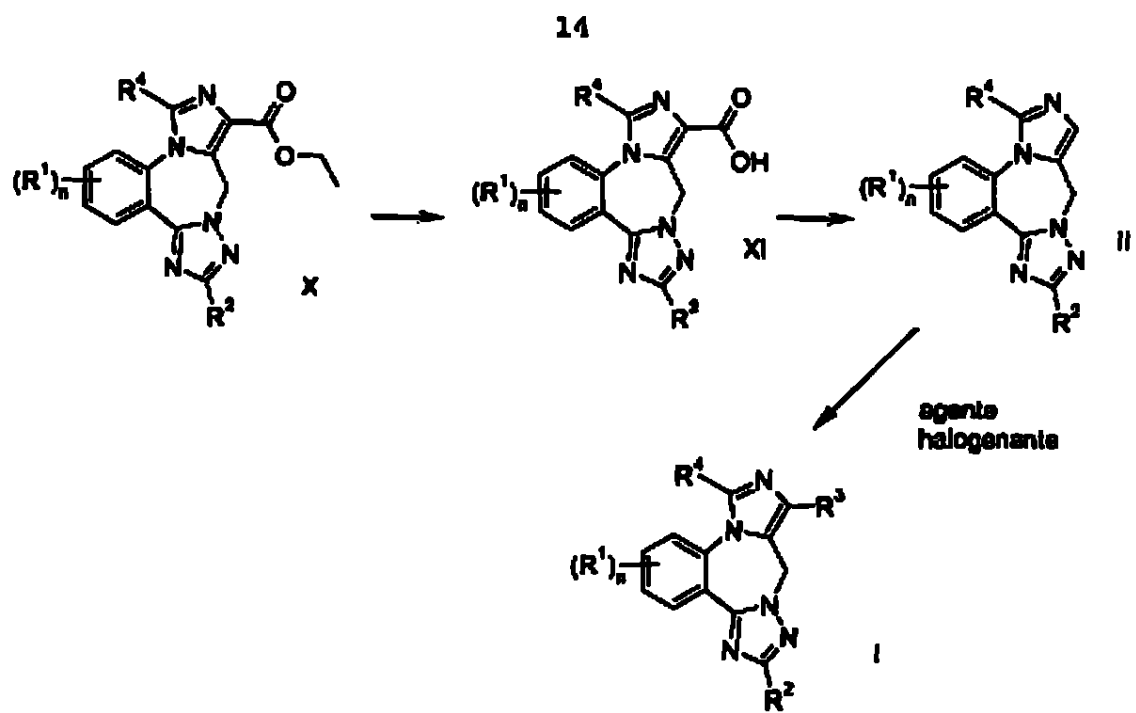
VIII. Como alternativa se puede transformar directamente un compuesto de la fórmula XII en un compuesto de la fórmula VIII disolviendo un compuesto de la fórmula XII en dioxan y piridina y añadiendo por goteo el cloruro de cloroacetilo a una temperatura comprendida entre 10 °C y 15 °C. Se agita la mezcla reaccionante durante un corto período de tiempo, se le añade hidróxido sódico acuoso y se agita durante varias horas a temperatura ambiente para obtener el compuesto de la fórmula VIII.

10

Esquema 3

Según el esquema 3 se trata un compuesto de la fórmula VIII con un agente activador en presencia de una base a temperatura elevada, por ejemplo oxiclórico de fósforo en tolueno o cloroformo en presencia de N,N-dimetil-p-toluidina, para obtener un compuesto de la fórmula IX que se aísla de modo convencional o se utiliza directamente en el siguiente paso de reacción. Finalmente se obtiene un compuesto de la fórmula X por reacción del compuesto IX con una mezcla de una solución enfriada de diisopropilamida de litio o hexametildisilazida de litio en THF y (E)-(dimetilamino-metilenamino)-acetato de etilo o con una mezcla de una solución enfriada de isocianoacetato de etilo en THF y tert-butoxido potásico o hidruro sódico.

Esquema 4



Según el esquema 4 se hidroliza un compuesto de la fórmula X para obtener el correspondiente ácido carboxílico XI, por ejemplo por tratamiento con hidróxido sódico en etanol a temperatura elevada. La descarboxilación de un compuesto de la fórmula XI en un compuesto de la fórmula II puede realizarse por agitación en un disolvente apropiado, por ejemplo éter de dibutilo del dietilenglicol, a temperatura elevada, por ejemplo 200 °C o similar, durante algún tiempo. Finalmente puede halogenarse un compuesto de la fórmula II para obtener un compuesto de la fórmula I por reacción con un reactivo halogenado apropiado, por ejemplo la N-clorosuccinimida o la 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoina, bromo, yodo o similares, en un disolvente apropiado, por ejemplo la N,N-dimetilformamida o el diclorometano o similares, a temperatura ambiente o elevada.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son ligandos de los receptores GABA A que contienen la subunidad $\alpha 5$ y, por consiguiente, son útiles para la terapia en la que se requiere una mejora del conocimiento.

Los compuestos se investigan con arreglo a los procedimientos de ensayo que se describen seguidamente.

Preparación de membrana y ensayo de fijación

Se determina la afinidad de los compuestos con 1 a subtipos de receptores GABA A por competición por la fijación del flumazenilo[H^3] (85 Ci/mmol; Roche) con las células HEK293
5 que expresan receptores de rata (transfectados de modo estable) o humanos (transfectados de forma provisional) de composición $\alpha 1\beta 3\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 3\gamma 2$.

Se suspenden los culotes de células en tampón Krebs-tris (4,8 mM KCl, 1,2 mM $CaCl_2$, 1,2 mM $MgCl_2$, 120 mM NaCl, 15 mM
10 Tris; pH 7,5; tampón de ensayo de fijación), se homogeneizan en el Polytron durante unos 20 s sobre hielo y se centrifugan durante 60 min a 4 °C (50.000 rpm; Sorvall, rotor: SM24 = 20.000 rpm). Se suspenden de nuevo los culotes de las células en tampón Krebs-tris y se homogeneizan en el Polytron durante
15 unos 15 s sobre hielo. Se determina la proteína (método Bradford, Bio-Rad) y se preparan partes alícuotas de 1 ml que se almacenan a -80 °C.

Se llevan a cabo los ensayos de fijación de radioligando en un volumen de 200 μ l (placas de 96 hoyos) que contienen 100
20 μ l de membranas celulares, flumazenilo[H^3] en una concentración de 1 nM para las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ y 0,5 nM para las subunidades $\alpha 5$ y el compuesto a ensayar en un intervalo de 10^{-10} a 3×10^{-6} M. Se define la fijación no específica con diazepam 10^{-5} M y representa típicamente menos de un 5 % de la fijación
25 total. Las muestras a ensayar se incuban hasta el equilibrio durante 1 hora a 4 °C y se recoge sobre filtro GF/C Uni (Packard) por filtración empleando un recolector Packard y lavando con tampón de lavado enfriado con hielo (50 mM Tris; pH 7,5). Después de secar se detecta la radiactividad retenida en
30 el filtro mediante recuento de centelleo en fase líquida. Los valores K_i se calculan empleando el programa Excel-Fit (Microsoft) y son el promedio de dos determinaciones.

Los compuestos de los ejemplos adjuntos se ensayan en el método recién descrito y todos ellos poseen un valor K_i de desplazamiento de fumazenilo(H^3) de las subunidades $\alpha 5$ del receptor GABA A de la rata de 100 nM o menos. En una forma preferida de ejecución, los compuestos de la invención son selectivos para la fijación de la subunidad $\alpha 5$ frente a las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

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

Ejemplo n°	K_i [nM] ha1	K_i [nM] ha2	K_i [nM] ha3	K_i [nM] ha5
1	3,8	1,5	0,7	0,3
2	0,7	1,2	0,78	0,3
3	12,2	17,2	11,7	0,8
7	18,5	25,0	20,7	1,3
8	22,1	29,4	24,4	2,0
10	22,4	25,6	11,4	1,2
12	5,9	15,7	8,0	1,8
21	33,0	24,1	8,8	1,4
22	19,6	40,5	21,4	1,8
30	28,7	18,7	20,4	1,2
32	20,5	40,1	16,0	1,1
46	2,4	0,8	0,6	0,2
47	2,1	3,7	3,9	0,5
48	9,2	14,7	11,3	1,4
50				15,8
57	9,4	33,9	21,7	6,7
64	58,8	135,6	186,6	7,0
65	39,2	105,8	115,0	9,6
66	20,6	17,5	16,8	1,4
69	7,5	11,6	7,5	1,0
70	26,9	30,3	30,7	3,2

Ejemplo n°	Ki [nM] hα1	Ki [nM] hα2	Ki [nM] hα3	Ki [nM] hα5
72	21,0	93,7	78,8	2,2

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden emplearse como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios o parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente utilizables pueden procesarse con excipientes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o derivados del mismo, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc. pueden utilizarse como excipientes p.ej. para tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son p.ej. los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son p.ej. el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

Los excipientes idóneos para las soluciones inyectables son p.ej. el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los excipientes idóneos para supositorios son p.ej. los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos y líquidos, etc.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener, además, conservantes, solubilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromas, sales para la variar la presión osmótica, tampones, enmascarantes o antioxidantes.

5 Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y deberá ajustarse, obviamente, a las características individuales de cada caso particular. En general, en el caso de
10 administración oral puede ser apropiada una dosificación diaria de 10 a 1000 mg de un compuesto de la fórmula general I, aunque el límite superior mencionado podrá rebasarse, si fuera necesario.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención
15 sin limitarla. Todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

Ejemplo A

Se fabrican por un método usual tabletas de la composición siguiente:

	<u>mg/tableta</u>
20 sustancia activa	5
lactosa	45
almidón de maíz	15
celulosa microcristalina	34
25 estearato magnésico	1
peso de la tableta	100

Ejemplo B

Se fabrican cápsulas de la composición siguiente:

	<u>mg/cápsula</u>
30 sustancia activa	10
lactosa	155
almidón de maíz	30

talco

5

peso envasado en la cápsula

200

En una mezcladora se mezclan en primer lugar la sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz y después se pasan a una máquina trituradora. Se devuelve la mezcla a la mezcladora y se le añade el talco y se mezclan a fondo. Se envasa la mezcla con una máquina en cápsulas de gelatina duran.

Ejemplo C

Se fabrican supositorios de la composición siguiente:

	<u>mg/sup.</u>
sustancia activa	15
masa de supositorio	1285
total	1300

En un recipiente de cristal o de acero se funde la masa del supositorio, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. A continuación se le añade la sustancia activa finamente pulverizada y se agita hasta conseguir su dispersión total. Se vierte la mezcla sobre molde de supositorio del tamaño adecuado, se deja enfriar, después se extraen los supositorios de los moles y se envasan individualmente en papel de cera o en lámina metálica.

Los siguientes ejemplos se facilitan a título ilustrativo de la invención. En modo alguno deberán tomarse como limitadores del alcance de la invención, ya que son meramente representativos de la misma.

Ejemplo 1

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

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

Se calienta el ácido 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico¹ (1,5 g, 5,61 mmoles) en atmósfera de argón entre 290 °C y 310 °C durante 10 min

(desprendimiento de CO_2). Se purifica el residuo por cromatografía (SiO_2 , cloroformo:etanol = de 100:0 a 98:2) y se recristaliza en acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,05 g, 84%) en forma de sólido cristalino blanco mate. EM: m/e = 224,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-[1,4]benzodiazepina

A una solución de la 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (100 mg, 0,45 mmoles) en DMF (2,3 ml) se le añade la N-clorosuccinimida a temperatura ambiente. Se agita la mezcla resultante durante 90 h a esta temperatura y después se extrae con diclorometano (2x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (20 ml) y se secan con sulfato sódico. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2 , heptano:acetato de etilo:diclorometano = 75:15:10) y trituración en agua (20 ml) se obtiene el compuesto epigrafiado (37 mg, 32%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 258,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 2

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

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

Se agita a 200°C durante 48 h en atmósfera de nitrógen una suspensión de ácido 3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico¹ (25,3 g, 58,5 mmoles) en éter de dibutilo del dietilenglicol (100 ml). Se trata la suspensión resultante con 500 ml de heptano, se agita a 0°C durante 0,5 h. Por filtración y lavado con heptano (2 x 100 ml) se obtiene el compuesto epigrafiado (20,5 g, 36%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 242,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 10-cloro-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

A una suspensión de 3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
 triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (5,66 g, 2,35 mmoles) en DMF
 (56 ml) se le añade a temperatura ambiente la 1,3-dicloro-5,5-
 dimetilhidantoína (2,54 g, 1,29 mmoles) en porciones durante un
 5 período de 5 h. Se agita la mezcla durante 18 h más a esta
 temperatura y se diluye con acetato de etilo (150 ml), se lava
 con carbonato sódico acuoso (100 ml) y se extrae con acetato de
 etilo (150 ml). Por secado con sulfato sódico y purificación
 mediante cromatografía (SiO₂, diclorometano:acetato de etilo =
 10 de 7:3 a 5:5) se obtiene el compuesto epigrafiado (4,24 g, 66%)
 en forma de sólido blanco. EM: m/e = 276,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

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

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

A una suspensión de 3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
 triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (1,00 g, 4,15 mmoles) en
 DMSO (10 ml) se le añade metóxido sódico (291 mg, 5,39 mmoles).
 20 Se agita la mezcla a 150 °C durante 3 h. Después de añadir más
 metóxido sódico (291 mg, 5,39 mmoles) se prosigue la agitación
 a 150 °C durante 3 h más. Se concentra la mezcla con vacío y se
 purifica el residuo por cromatografía (SiO₂, acetato de etilo:
 metanol = de 100:0 a 90:10), obteniéndose el compuesto
 25 epigrafiado (650 mg, 62%) en forma de sólido blanco. EM: m/e =
 254,1 [M+H]⁺.

b) 10-cloro-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo-
 [1,5-d][1,4]benzodiazepina

A una solución de 3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
 30 triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,79 mmoles) en DMF
 (3 ml) se le añade la N-clorosuccinimida (116 mg, 0,87 mmoles)
 y se agita la suspensión resultante durante 14 d a temperatura
 ambiente. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (20 ml) y se

63

lava con carbonato sódico acuoso (2 N). Después de la extracción con acetato de etilo (20 ml), se reúnen las fases, se lavan con agua (20 ml) y se secan con sulfato sódico. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2 , heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 7:2:1 a 4:5:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (47 mg, 21%) en forma de sólido blanco. EM: $m/e = 288,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 4

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

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

A una solución de 3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (600 mg, 2,49 mmoles) en DMSO (6 ml) se le añade una solución de etóxido sódico en etanol (21%, 1,20 ml, 3,23 mmoles) y se agita a 130°C durante 4 h. Se concentra la mezcla con vacío y se purifica el residuo por cromatografía (SiO_2 , acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 8:2:0 a 6:2:2), obteniéndose el compuesto epigrafiado (613 mg, 92%) en forma de sólido blanco. EM: $m/e = 268,2 [M+H]^+$.

b) 10-cloro-3-etoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

A una solución de 3-etoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,75 mmoles) en DMF (2 ml) se le añade a temperatura ambiente la 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (81 mg, 0,41 mmoles) y se agita durante 24 h. Se le añade otra porción de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (40 mg, 0,15 mmoles) y se prosigue la agitación a temperatura ambiente durante 18 h más. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (20 ml), se lava con carbonato sódico acuoso y se seca con sulfato sódico. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2 , heptano:acetato de etil:diclorometano = de 6:2:2 a

64

3:5:2) se obtiene el compuesto epigrafiado (126 mg, 56%) en forma de sólido blanco. EM: $m/e = 302,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 5

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

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

A una solución de alcohol bencílico (1,1 ml, 10 mmoles) en DMSO (5 ml) se le añade a temperatura ambiente el hidruro
10 sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 136 mg, 3,11 mmoles) y se agita durante 2 h. Se añade la 3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 2,07 mmoles) y se agita a 130°C durante 3 h. Se añade lentamente agua (15 ml) y se agita la suspensión resultante
15 durante 15 min a temperatura ambiente. Por filtración, lavado con agua (3 ml) y purificación mediante cromatografía (SiO_2 , acetato de etilo:diclorometano:metanol = 8:2:0) se obtiene el compuesto epigrafiado (490 mg, 72%) en forma de sólido blanco. EM: $m/e = 330,1$ $[M+H]^+$.

20 b) 3-benciloxi-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Del modo descrito en el ejemplo 4b) se convierte la 3-benciloxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (410 mg, 1,25 mmoles), en lugar de la 3-etoxi-9H-
25 imidazo[1,5-a][1,2,4]-triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2 , heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 6:2:2 a 3:5:2, 276 mg, 61%) que se obtiene en forma de espuma blanca. EM: $m/e = 364,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 6

30 10-cloro-3-fenoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

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

68

Del modo descrito en el ejemplo 5a) se convierte la 3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (500 mg, 2,07 mmoles) empleando fenol en lugar de alcohol bencílico en el compuesto epigrafiado (SiO_2 , acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 8:2:0 a 6:2:2, 330 mg, 51%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 316,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 10-cloro-3-fenoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

10 Del modo descrito en el ejemplo 4b) se convierte la 3-fenoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (410 mg, 1,25 mmoles) en lugar de la 3-etoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina en el compuesto epigrafiado (SiO_2 , heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 7:2:1 a 4:3:1, 183 mg, 72%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 350,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 7

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

20 Se añade el hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 156 mg, 3,6 mmoles) al DMSO (5 ml) y se agita durante 15 min a temperatura ambiente. Se añade por goteo el 2-fluoretanol (524 μl , 9,1 mmoles) y se prosigue la agitación durante 1,5 h más. Después de añadir la 10-cloro-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,73 mmoles) se calienta la mezcla reaccionante a 130 °C durante 3 h, después se diluye con acetato de etilo (20 ml), se lava con una solución acuosa de Na_2CO_3 y se extrae con acetato de etilo (20 ml). Por secado con sulfato sódico y purificación
30 mediante cromatografía (SiO_2 , heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 6:2:2 a 3:5:2) se obtiene el compuesto epigrafiado (107 mg, 46%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 320,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

68

Ejemplo 8

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

Del modo descrito en el ejemplo 7 se convierte la 10-
5 cloro-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-
benzodiazepina (400 mg, 1,45 mmoles) empleando 2,2-difluor-
etanol en lugar de 2-fluoretanol en el compuesto epigrafiado
(SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 6:2:2 a
3:5:2, 243 mg, 50%) que se obtiene en forma de sólido blanco.
10 RM: m/e = 338,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

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

Del modo descrito en el ejemplo 7 se convierte la 10-
15 cloro-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-
benzodiazepina (200 mg, 0,73 mmoles) empleando el 2,2,2-
trifluoretanol en lugar del 2-fluoretanol en el compuesto
epigrafiado (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de
6:2:2 a 3:5:2, 62 mg, 24%), que se obtiene en forma de sólido
20 blanco. RM: m/e = 356,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 10

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

Se añade hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite
25 mineral, 188 mg, 3,6 mmoles) a DMSO (5 ml) y se agita durante
15 min a temperatura ambiente. Se añade por goteo el 2-fluor-
etanol (524 µl, 9,1 mmoles) y se prosigue la agitación durante
1,5 h más. Después de la adición de la 10-cloro-3-fluor-9H-
imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200
30 mg, 0,73 mmoles) se calienta la mezcla reaccionante a 130 °C
durante 3 h, después se diluye con acetato de etilo (20 ml), se
lava con una solución acuosa de Na₂CO₃ y se extrae con acetato
de etilo (20 ml). Por secado con sulfato sódico y purificación

mediante cromatografía (SiO_2 , heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 6:2:2 a 3:5:2) se obtiene el compuesto epigrafiado (32 mg, 15%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 300,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 11

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

A una suspensión de 10-cloro-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a]-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzo-diazepina (200 mg, 0,73 mmole) en etilenglicol (2 ml) se le añade hidróxido potásico (81 mg, 1,5 mmole) y se agita la mezcla reaccionante a 170°C durante 2 h. Se diluye la solución resultante con acetato de etilo (20 ml), se lava con una solución acuosa de Na_2CO_3 y se extrae con acetato de etilo (20 ml). Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO_2 , acetato de etilo:metanol = de 1:0 a 9:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (79 mg, 34%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 312,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 12

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

A una solución de 3-acetilamino-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzo-diazepina (840 mg, 2,67 mmole) en DMF (16 ml) se le añade bis(trimetilsilil)amida potásica (0,9 M en THF , 3,81 ml, 3,47 mmole) y se agita la mezcla durante 45 min a temperatura ambiente. Se añade el yoduro de metilo (217 ml, 3,47 mmole) y se prosigue la agitación durante 2 h más. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y una solución acuosa de Na_2CO_3 y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera y se secan con sulfato sódico. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2 , heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 6:2:2 a 3:5:2) se obtiene el compuesto

epigrafiado (65 mg, 9%) en forma de sólido cristalino blanco.
EM: m/e = 287,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

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

A una solución de clorhidrato de la dimetilamina (621 mg, 7,62 mmoles) en DMSO (3 ml) se le añade el hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 261 mg, 10,9 mmoles) y se agita la mezcla durante 1,5 h a temperatura ambiente. Se
10 añade la 10-cloro-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (300 mg, 1,09 mmoles) y se agita durante 2 d a 130 °C. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (30 ml). Se lavan las fases orgánicas con agua (30 ml) y salmuera (20 ml). Por secado con
15 sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 6:2:2 a 3:5:2) se obtiene el compuesto epigrafiado (94 mg, 29%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 301,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

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

Se agita una mezcla de 10-cloro-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (400 mg, 1,45 mmoles) y bencilamina (793 µl, 7,26 mmoles) a 130°C durante 4
25 d, después se le añade agua (10 ml). Se extrae con acetato de etilo (20 ml) y se lava sucesivamente con una solución acuosa de Na₂CO₃ (20 ml) y agua (20 ml). Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 7:2:1 a 4:5:1) se obtiene el compuesto
30 epigrafiado (120 mg, 23%) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 363,1 [M+H]⁺.

Ejempl 15

69

3-(bencil-metil-amino)-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

A una solución de 3-bencilamino-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzo-diazepina (104 mg, 0,29
5 nmoles) en DMF (1 ml) se le añade la bis(trimetilsilil)amida
potásica (0,9 M en THF, 410 μ l, 0,37 nmoles) y se agita la
mezcla durante 45 min a temperatura ambiente. Después de la
adición del yoduro de metilo (23 μ l, 0,37 nmoles) se continúa
la agitación durante 20 h más. Se diluye la mezcla reaccionante
10 con acetato de etilo (30 ml) y una solución acuosa de Na_2CO_3 . Se
extrae la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml), se reúnen
las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por
purificación mediante cromatografía (SiO_2 , heptano:acetato de
etilo:diclorometano = de 7:2:1 a 4:5:1) se obtiene el compuesto
15 epigrafiado (26 mg, 24%) en forma de sólido ligeramente marrón.
EM: m/e = 377,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 16

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

20 A una solución de 10-cloro-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (206 mg, 0,75 nmoles) en DMSO (2 ml) se le añade morfolina (98 μ l, 1,1 nmoles) dentro de un tubo sellado y se agita la mezcla durante 18 h a 130°C. Se añade más morfolina (325 μ l, 3,74 nmoles) y se prosigue la
25 agitación durante 48 h más a 130 °C. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (20 ml), se lava con una solución acuosa de Na_2CO_3 y se extrae con acetato de etilo (20 ml). Por secado con sulfato sódico y por purificación mediante cromatografía (SiO_2 , heptano:acetato de
30 etilo:diclorometano:metanol = de 5:3:2:0 a 0:75:20:5) se obtiene el compuesto epigrafiado (182 mg, 71%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 343,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 17

72

70

10-cloro-3-tiomorfolin-4-il-9H-imidaz [1,5-a] [1,2,4]-
triazolo[1,5-d] [1,4]benzodiazepina

A una solución de 10-cloro-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[1,5-d] [1,4]benzodiazepina (500 mg, 1,81 mmoles)
5 en DMSO (5 ml) se le añade la tiomorfolina (935 mg, 9,1 mmoles)
y se agita la mezcla a 130°C durante 18 h y a 150°C durante 3
d. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etil (20
ml), se lava con una solución acuosa de Na₂CO₃ y se extrae c n
acetato de etilo (20 ml). Por secado con sulfato sódico y
10 purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de
etilo:diclorometano = de 6:2:2 a 3:5:2) se obtiene el compuesto
epigrafiado (490 mg, 75%) en forma de sólido ligeramente
marrón. EM: m/e = 359,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 18

15 10-cloro-3-imidazol-1-il-9H-imidazo[1,5-a] [1,2,4]tria-
zolo[1,5-d] [1,4]benzodiazepina

Se añade el hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite
mineral, 126 mg, 2,90 mmoles) al DMSO (4 ml) y se agita durante
15 min a temperatura ambiente. Se añade el imidazol (493 mg,
20 7,26 mmoles) a temperatura ambiente y se prosigue la agitación
durante 18 h más. Después de la adición de la 10-cloro-3-fluor-
9H-imidazo[1,5-a] - [1,2,4]triazolo[1,5-d] [1,4]benzodiazepina
(400 mg, 1,45 mmoles) se calienta la mezcla a 80°C durante 3 h.
Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (20 ml),
25 se lava con una solución acuosa de Na₂CO₃ y se extrae con
acetato de etilo (20 ml). Por secado con sulfato sódico y
purificación mediante cromatografía (SiO₂, acetat de
etilo:metanol = 9:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (82
mg, 17%) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 324,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 19

30 3-acetil-amino-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a] [1,2,4]triaz-
lo[1,5-d] [1,4]benzodiazepina

76

71

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

Se calienta a 190°C durante 22 h una mezcla de 3-fluor-
9H-imidazo[1,5-a]-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina
5 (5,00 g, 20,7 μ moles) y bencilamina (50,0 ml, 458 μ moles).
Después de concentrar se disuelve el residuo en acetato de
etilo y se lava con agua y salmuera. Se extraen las capas
acuosas con acetato de etilo. Por secado con sulfato sódico se
obtiene el material en bruto de la 3-bencilamino-9H-
10 imidazo[1,5-a]-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina en
forma de sólido marrón que se disuelve en metanol (100 ml).
Después de la adición de paladio (al 10% sobre carbón activo,
680 mg, 0,64 μ moles) se agita la mezcla en atmósfera de
hidrógeno a 70°C durante 2 h. Se añade HCl acuoso (1N, 32 ml) y
15 se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de hidrógeno a
90°C durante 19 h. Por filtración a través de Hyflo® y
posterior adición de diclorometano y una solución acuosa de
Na₂CO₃, se extraen las capas acuosas con diclorometano. Por
secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía
20 (SiO₂, acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 9:2:0 a
6:2:2) se obtiene el compuesto epigrafiado (2,36 g, 48%) en
forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 239,1 [M+H]⁺.

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

25 A una solución de 3-amino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]tria-
zolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (2,63 g, 9,91 μ moles) en
diclorometano (100 ml) se le añade piridina (1,78 ml, 22,1
 μ moles) y anhídrido acético (1,25 ml, 13,2 μ moles). Se agita la
suspensión resultante durante 18 h a temperatura ambiente.
30 Después de la adición de una solución acuosa de Na₂CO₃ se filtra
el sólido cristalino resultante y se lava con una solución
acuosa de Na₂CO₃ y agua. Por secado con vacío se obtiene el

72

compuesto epigrafiado (1,22 g, 44%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 281,1 [M+H]⁺.

c) 3-acetilamino-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

5 Del modo descrito en el ejemplo 4b) se convierte la 3-acetilamino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (1,20 mg, 4,28 mmoles) en lugar de la 3-etoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina en el compuesto epigrafiado (SiO₂, diclorometano:metanol = de 97:3 a
10 95:5, 840 mg, 62%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 315,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 20

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

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

Del modo descrito en el ejemplo 2a) se convierte el ácido 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (EP 519 307) (17,5 g, 57,8 mmoles) en
20 lugar del ácido 3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico en el compuesto epigrafiado (14,1 g, 94%) que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 258,0 [M+H]⁺.

b) 3,10-dicloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-
25 d][1,4]benzodiazepina

Del modo descrito en el ejemplo 1b) se convierte la 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (302 mg, 1,17 mmoles) en lugar de la 3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina en el
30 compuesto epigrafiado (acetato de etilo:heptano:diclorometano = de 4:5:1 a 8:1:1, 236 mg, 69%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 292,0 [M]⁺.

Ejemplo 21

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

a) (4-bromo-2-ciano-fenil)-carbamato de etilo

Se calienta a reflujo durante 5 h una suspensión de 2-amino-5-bromobenzonitrilo (58,5 g, 297 μ moles) en cloroformiato de etilo (141 ml, 1,48 moles). Se elimina por destilación el cloroformiato de etilo en exceso (99 ml) y se añade tolueno (96 ml). La adición lenta del ciclohexano (228 ml) induce la cristalización. Se recoge el sólido resultante por filtración y se enjuaga con ciclohexano. Por secado con vacío se obtiene el compuesto epigrafiado (54,3 g, 68%) en forma de sólido anaranjado. EM: m/e = 267,1/269,2 [M-H⁺].

b) 9-bromo-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-ona

A una solución de (4-bromo-2-ciano-fenil)-carbamato de etilo (40,4 g, 150 μ moles) en NMP (170 ml) se le añade la formilhidrazina (10,0 g, 150 μ moles). Se agita la mezcla resultante a 160 °C durante 1,5 h con un ligero borboteo de nitrógeno. Se enfría por debajo de 100 °C y se añade agua (340 ml) lentamente. Se enfría la suspensión resultante a 25 °C y se agita durante 15 min. Se recoge el sólido por filtración y se lava con agua y 2-propanol. Por secado con vacío se obtiene el compuesto epigrafiado (32,4 g, 81%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 264,9/267,0 [M+H⁺].

c) 4-bromo-2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina

A una suspensión bien agitada de la 9-bromo-6H-[1,2,4]-triazolo[1,5-c]quinazolin-5-ona (32,0 g, 171 μ moles) en etilenglicol (146 ml), que se calienta a 100 °C, se le añade una solución acuosa de NaOH (32%, 22,4 ml, 241 μ moles). Se calienta la suspensión a 140 °C durante 17,5 h. Se enfría la solución resultante a 27 °C y el producto empieza a cristalizar. Se añade agua (146 ml) y 1-octanol (1,73 ml) y se ajusta el pH de la suspensión a 6,5 por adición lenta de ácido acético glacial (14 ml). Se agita la suspensión resultante durante 30

min, se recoge el sólido por filtración y se lava con agua y 2-propanol. Por secado con vacío se obtiene el compuesto epigrafiado (25,2 g, 87%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 239,0/241,1 [M+H⁺].

5 d) 9-bromo-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona

Se enfría a 12°C una solución de 4-bromo-2-(2H-[1,2,4]-triazol-3-il)-fenilamina (25,0 g, 105 mmoles) en dioxano (870 ml) y piridina (10,0 ml). Se añade por goteo durante un período de 8 min una solución de cloruro de cloroacetilo (9,56 ml, 121
10 mmoles) en éter de dietilo (34,7 ml). Se agita la mezcla a 10-12 °C durante 75 min y se trata durante 5 min con NaOH acuoso (2 N, 126 ml, 251 mmoles). Se agita la mezcla durante 17,5 h a temperatura ambiente. El pH desciende hasta pH = 9 y se ajusta a pH = 8 con HCl (3 N, 6 ml). Se concentra, se agita el residuo
15 a 15 °C durante 30 min en agua (650 ml) y acetato de etilo (22 ml). Se recogen los cristales por filtración, se lavan con agua fría y se secan con vacío. Por trituración en acetato de etilo (100 ml) se obtiene el compuesto epigrafiado (13,4 g, 46%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 279,0/281,0
20 [M+H⁺].

e) 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-[1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo

A una suspensión de 9-bromo-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona (10,7 g, 38,5 mmoles) en cloroformo (270 ml,
25 filtrada a través de óxido de aluminio básico) se le añaden la 4,N,N-trimetilanilina (13,9 ml, 96,1 mmoles) y oxicloruro de fósforo (5,28 ml, 57,7 mmoles). Se agita la mezcla durante 22 h a reflujo, después se enfría a 30 °C y se vierte sobre una solución acuosa de NaHCO₃ (10%, 575 ml). Después de extraer con
30 cloroformo (50 ml) se secan las fases orgánicas con sulfato sódico y se concentran.

Entre tanto se añade el tert-butilato potásico (4,31 g, 38. 5mmoles) en porciones a una solución de isocianoacetato de

75

etilo (4,42 ml, 38,5 μ moles) en THF (115 ml) entre -25 °C y -10 °C. Se agita la suspensión resultante durante 45 min a -10 °C y después se enfría a -65°C. Se añade la solución del párrafo anterior por goteo en 10 min y se agita la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Se añade ácido acético (1,6 ml), se agita durante 15 min y después se vierte sobre una solución acuosa de NaHCO₃ (5%, 460 ml) y acetato de etilo (96 ml). Se separan por filtración los cristales formados, se lavan con acetato de etilo (25 ml), agua (50 ml) y acetato de etilo (25 ml). Por secado con vacío se obtiene el compuesto epigrafiado (4,81 g, 33%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 373,7/375,7 [M]⁺.

f) ácido 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-[1,4]benzodiazepina-10-carboxílico

Se agita a temperatura ambiente durante 18 h una mezcla de 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (7,08 g, 18,9 μ moles), NaOH 1N (76 ml, 76 μ moles) en etanol (70 ml). Se elimina el disolvente por destilación (55 mbar, 45°C) y se ajusta la suspensión de color ligeramente marrón que resulta con HCl acuoso (1 N, 85 ml) a pH = 1,5 a 0 °C. Se agita la suspensión a 0°C durante 1 h, se filtra y se lava dos veces con agua (total 50 ml). Se seca el sólido con vacío a 60 °C, obteniéndose el compuesto epigrafiado (6,65 g, 99%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 346,0/348,2 [M+H]⁺.

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

Del modo descrito en el ejemplo 2a) se convierte el ácido 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (6,25 g, 18,1 μ moles), en lugar del ácido 3-fluor-9H-imidazo[1,5-a]-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico en el compuesto epigrafiado (SiO₂, acetato de etilo:diclorometano:metanol =

78

75:20:5, 4,20 g, 77%) que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 301,9/304,0 [M+H]⁺.

h) 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol [1,5-d][1,4]benzodiazepina

5 Del modo descrito en el ejemplo 2b) se convierte la 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzo-diazepina (4,00 g, 13,2 mmoles) en lugar de 3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina en el compuesto epigrafiado (SiO₂, heptano:acetato de etilo:di-
10 clorometano = de 6:2:2 a 2:4:4, 2,69 g, 60%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 335,9/337,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 22

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

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

Del modo descrito en el ejemplo 2a) se convierte el ácido 3-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzo-diazepina-10-carboxílico (EP 519 307) (400 mg, 1,42 mmoles), en
20 lugar del ácido 3-fluor-9H-imidazo[1,5-a]-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico, en el compuest epigrafiado (SiO₂, acetato de etilo:diclorometano:metanol = de 8:2:0 a 7:2:1, 240 mg, 71%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 238,1 [M+H]⁺.

25 b) 10-cloro-3-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Del modo descrito en el ejemplo 2b) se convierte la 3-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzo-diazepina (210 mg, 0,89 mmoles), en lugar de la 3-fluor-9H-
30 imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina, en el compuesto epigrafiado (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 7:2:1 a 4:5:1, 120 mg, 50 %), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 272,0 [M+H]⁺.

77

Ejemplo 23

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

Se agita a temperatura ambiente durante 15 min una sus-
5 pensión de la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]tria-
zolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (800 mg, 2,38 mmoles), trime-
tilsililacetileno (0,51 ml, 3,68 mmoles), cloruro de bis(tri-
fenilfosfina)-paladio(II) (83 mg, 0,12 mmoles), trifenilfosfina
(19 mg, 0,07 mmoles) y trietilamina (1,2 ml, 8,6 mmoles) en THF
10 (12 ml). Se añade bromuro de cobre (I) (3 mg, 0,02 mmoles) y se
agita la mezcla reaccionante durante 18 h a 70 °C en atmósfera
de argón. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (50 ml) y se
lava con una solución acuosa de ácido cítrico (10%, 100 ml). Se
extrae la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml), se reúnen
15 las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por
purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de
etilo:diclorometano:metanol = de 7:2:1:0 a 0:7:1:2) se obtiene
el compuesto epigrafiado (820 mg, 97 %) en forma de sólido
blanco. EM: m/e = 354,2 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 24

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

A una solución de 10-cloro-3-trimetilsilaniletinil-9H-
imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-[1,4]benzodiazepina (750
25 mg, 2,12 mmoles) en una mezcla de THF (7,5 ml) y MeOH (0,4 ml)
se le añade a -70°C en atmósfera de argón el fluoruro de
tetrabutilamonio trihidratado (702 mg, 2,23 mmoles). Se
sustituye el baño de hielo seco por un baño de hielo y se agita
la mezcla reaccionante durante 1 h a 0°C. Se diluye con acetato
30 de etilo (20 ml), se lava con una solución acuosa de Na₂CO₃ y se
extrae con acetato de etilo (20 ml). Por secado con sulfato
sódico y purificación mediante cromatografía (SiO₂,
heptano:acetato de etilo:diclorometano = 5:5:2) se obtiene el

compuesto epigrafiado (443 mg, 74 %) en forma de sólido blanco.
EM: m/e = 282,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 25

10-cloro-3-prop-1-ínil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo-
5 lo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Se enfría a -78°C una solución de 10-cloro-3-etinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,710 mmoles) en THF (10 ml) y se le añade por goteo butil-litio (1,6 M en hexano, 0,47 ml, 0,75 mmoles). Se agita la
10 solución marrón resultante a -78°C durante 45 min, después se le añade yoduro de metilo (48 µl, 0,78 mmoles) a esta temperatura. Se retira el baño de hielo seco y se agita la mezcla reaccionante durante 18 h a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (10 ml) y
15 éter de metilo y tert-butilo (10 ml) y se lava con hidróxido sódico acuoso (1 N) y salmuera. Se lavan las fases acuosas con THF/TBME 1:1 (10 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato sódico. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:triethylamina = 63:32:5) se
20 obtiene el compuesto epigrafiado (86 mg, 41 %) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 296,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 26

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

25 Del modo descrito en el ejemplo 23), empleando el ciclopropilacetileno en lugar de trimetilsililacetileno, se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,59 mmoles) en el compuesto epigrafiado (SiO₂, heptano:acetato de etilo:dicloro-
30 metano = de 6:2:2 a 3:5:2, 95 mg, 50%) que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 322,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

79

10-cloro-3-(3-metil-but-1-ínil)-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Del modo descrito en el ejemplo 23), utilizando el 3-metil-1-butino en lugar del trimetilsililacetileno, se
5 convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,59 mmoles) en el compuesto epigrafiado (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 6:2:2 a 3:5:2, 39 mg, 20%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 324,2 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 28

10-cloro-3-(3-metoxi-prop-1-ínil)-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina

Del modo descrito en el ejemplo 23), utilizando el 3-metoxi-propino en lugar del trimetilsililacetileno, se
15 convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,59 mmoles) en el compuesto epigrafiado (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 6:2:2 a 3:5:2, 44 mg, 23%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 325,3 [M]⁺.

20 Ejemplo 29

10-cloro-3-etil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-
6][1,4]benzodiazepina

A una solución de la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,59
25 mmoles) en THF (4 ml) se le añade una solución de dietil-cinc (1,0 M en hexano, 2,3 ml, 2,3 mmoles) y cloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio(II) (20 mg, 29 mmoles) y se agita la solución marrón oscura resultante durante 20 h a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Se diluye la mezcla
30 reaccionante con una solución acuosa NH₄Cl (sat., 20 ml) y se agita durante 30 min, después se extrae con acetato de etilo (30 ml). Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano =

-82

de 6:2:2 a 3:3:2) se obtiene el compuesto epigrafiado (39 mg, 23%) en forma de sólido blanco mate. RM: m/e = 285,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 30

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

Del modo descrito en el ejemplo 29), empleando una solución de cloruro de ciclopropil-cinc recién preparada (0,38 M en THF) en lugar de la solución de dietil-cinc, se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,59 mmoles) en el compuesto epigrafiado (SiO₂, heptano:acetato de etilo = de 50:50 a 40:60, 118 mg, 67%) que se obtiene en forma de sólido blanco. RM: m/e = 298,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 31

15 10-cloro-3-ciclopentil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo-
lo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Del modo descrito en el ejemplo 29), utilizando una solución de bromuro de ciclopentil-cinc (0,5 M en THF) en lugar de la solución de dietil-cinc, se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (166 mg, 0,49 mmoles) en el compuesto epigrafiado (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 6:2:2 a 3:5:2, 19 mg, 12%), que se obtiene en forma de sólido blanco. RM: m/e = 326,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 32

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

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

30 Se agita a 110°C durante 4 h en atmósfera de monóxido de carbono una suspensión de 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (448 mg, 1,32 mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (19 mg,

0,03 mmoles) y formiato sódico (136 mg, 2,00 mmoles) en DMF (6 ml). Después se añade el cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (19 mg, 0,03 mmoles) y formiato sódico (136 mg, 2,00 mmoles) y se prosigue la agitación durante 2 h más en atmósfera de monóxido de carbono. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (30 ml) y se lava con una solución acuosa de Na_2CO_3 (sat.), agua y una solución acuosa de Na_2CO_3 (sat.). Se extraen las capas acuosas con acetato de etilo (30 ml) y se secan con sulfato sódico. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2 , diclorometano:metanol = de 99:1 a 95:5) se obtiene el compuesto epigrafiado (194 mg, 51%) en forma de sólido blanco. EM: $m/e = 316,1$ $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{H}]^+$.

b) 10-cloro-3-difluormetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Se agita a temperatura ambiente durante 2 h una mezcla de 10-cloro-3-formil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-[1,4]benzodiazepina (192 mg, 0,67 mmoles) y trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (163 μl , 1,61 mmoles) en diclorometano (4 ml). Se añade más trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (163 μl , 1,61 mmoles) y se prosigue la agitación durante 16 h más. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (20 ml), se lava con una solución acuosa de Na_2CO_3 (sat.) y se extrae con acetato de etilo (20 ml). Por secado con sulfato sódico y por purificación mediante cromatografía (SiO_2 , heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 6:2:2 a 3:5:2) se obtiene el compuesto epigrafiado (136 mg, 66%) en forma de sólido blanco. EM: $m/e = 308,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 32

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

Del modo descrito en el ejemplo 29), empleando una solución de bromuro de bencil-cinc (0,5 M en THF) en lugar de una solución de dietil-cinc, se convierte la 3-bromo-10-cloro-

9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benz -diazepina
(238 mg, 0,71 mmoles) en el compuesto epigrafiado (SiO₂,
heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 6:2:2 a 3:5:2, 117
mg, 46%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM:
5 m/e = 348,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 34

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

Del modo descrito en el ejemplo 29), empleando una
10 solución de yoduro de fenil-cinc (0,5 M en THF) en lugar de una
solución de dietil-cinc, se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-
imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzo-diazepina (257
mg, 0,76 mmoles) en el compuesto epigrafiado (SiO₂,
heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 6:2:2 a 3:5:2, 43
15 mg, 17%) que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e
= 334,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 35

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

20 Se agita a 160 °C durante 3 h y después a 210°C durante 3
h una mezcla de 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
triazolo[1,5-d][1,4]benzo-diazepina (200 mg, 0,59 mmoles) y
cianuro de cobre (I) (106 mg, 1,19 mmoles) en 1-metil-2-
pirrolidona (2 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con
25 acetato de etilo (20 ml), se lava con una solución acuosa de
Na₂CO₃ (sat.), agua y de nueva una solución acuosa de Na₂CO₃
(sat.). Se extraen las capas acuosas con acetato de etilo (30
ml). Por secado con sulfato sódico y purificación mediante
cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano =
30 de 7:2:1 a 4:5:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (50 mg,
30%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 283,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 36

3,10-dicloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo-
[1,5-d][1,4]benzodiazepina

a) 4-cloro-2-ciano-fenil)-carbamato de etilo

Del modo descrito en el ejemplo 21a) se convierte el 2-
5 amino-5-clorobenzonitrilo (33,4 g, 219 mmoles), en lugar de 2-
amino-5-bromobenzonitrilo, en el compuesto epigrafiado (46,9 g,
95%) que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo.
EM: m/e = 242,3 [M+NH₄]⁺.

b) 9-cloro-2-metil-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-
10 ona

Del modo descrito en el ejemplo 21b) se convierte el 4-
cloro-2-ciano-fenil)-carbamato de etilo (10,0 g, 44,5 mmoles),
en lugar de 4-bromo-2-ciano-fenil)-carbamato de etil ,
utilizando la hidrazida del ácido acético en lugar de la
15 formilhidrazina, en el compuesto epigrafiado (9,81 g, 94%) que
se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e =
234,9 [M]⁺.

c) 4-cloro-2-(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina

Del modo descrito en el ejemplo 21c) se convierte la 9-
20 cloro-2-metil-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-ona (9,67
g, 41,2 mmoles), en lugar de la 9-bromo-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-
c]quinazolin-5-ona, en el compuesto epigrafiado (6,57 g, 76%)
que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 209,0
[M+H]⁺.

d) 9-cloro-2-metil-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azulen-5-
ona

Del modo descrito en el ejemplo 21d) se convierte la 4-
cloro-2-(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina (9,44 g,
30,9 mmoles), en lugar de 4-bromo-2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-
30 fenilamina, en el compuesto epigrafiado (4,83 g, 63%) que se
obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 248,9 [M]⁺.

e) 3-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-
d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo

Del modo descrito en el ejemplo 21e) se convierte la 9-cloro-2-metil-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona (2,49 g, 10,0 mmoles), en lugar de 9-bromo-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona, en el compuesto epigrafiado (1,19 g, 35%) que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 344,0 [M+H]⁺.

f) 3-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Se agita a 80°C durante 30 min una mezcla de 3-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (800 mg, 2,33 mmoles), etanol (10 ml) e hidróxido sódico acuoso (1 N, 9,31 ml, 9,31 mmoles). Se concentra la mezcla y se disuelve el residuo en agua (10 ml) y se ajusta a pH = 1,5 con HCl acuoso (1 N, 9 ml). Se agita la suspensión resultante durante 30 min a 0 °C, se filtra, se lava con agua (20 ml) y se seca con vacío. Se suspende el sólido de color amarillo pálido en éter de dibutilo del dietilenglicol (3,0 ml) y se agita a 200°C durante 88 h en atmósfera de nitrógeno. Se trata la suspensión con heptano (15 ml) y se agita durante 30 min a 0 °C, se filtra y se lava con heptano (5 ml). Por secado con vacío se obtiene el compuesto epigrafiado (409 mg, 65%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 272,0 [M+H]⁺.

g) 3,10-dicloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Del modo descrito en el ejemplo 2b) se convierte la 3-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (300 mg, 1,10 mmoles), en lugar de la 3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina, en el compuesto epigrafiado (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 75:15:10 a 0:90:10, 106 mg, 31%) que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 306,1 [M]⁺.

6

Ejemplo 37

3,10-dicloro-6-fenil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo-
[1,5-d][1,4]benzodiazepina

a) 9-cloro-2-fenil-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-
5 ona

Del modo descrito en el ejemplo 21b) se convierte el 4-cloro-2-ciano-fenil)-carbamato de etilo (5,00 g, 22,3 mmoles), en lugar del 4-bromo-2-ciano-fenil)-carbamato de etilo, empleando benzoilhidrazina en lugar de formilhidrazina, en el
10 compuesto epigrafiado (6,50 g, 98%) que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 297,1 [M+H]⁺.

b) 4-cloro-2-(5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina

Del modo descrito en el ejemplo 21c) se convierte la 9-cloro-2-fenil-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-ona (6,34
15 g, 21,4 mmoles), en lugar de la 9-bromo-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-ona, en el compuesto epigrafiado (5,35 g, 92%) que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 271,0 [M+H]⁺.

c) 9-cloro-2-fenil-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azulen-5-
20 ona

Del modo descrito en el ejemplo 21d) se convierte la 4-cloro-2-(5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina (5,24 g, 19,3 mmoles), en lugar de la 4-bromo-2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina, en el compuesto epigrafiado (4,40 g, 73%) que
25 se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 311,0 [M+H]⁺.

d) 3-cloro-6-fenil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo

Del modo descrito en el ejemplo 21e) se convierte la 9-cloro-2-fenil-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona (3,11
30 g, 10,0 mmoles) en lugar de la 9-bromo-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona, en el compuesto epigrafiado (1,26 g,

-68

31%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo.
EM: m/e = 406,2 [M+H]⁺.

e) 3-cloro-6-fenil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

5 Del modo descrito en el ejemplo 36f) se convierte el 3-cloro-6-fenil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (1,00 g, 2,46 mmoles), en lugar del 3-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo, en el
10 compuesto epigrafiado (727 mg, 88%) que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 334,2 [M+H]⁺.

f) 3,10-dicloro-6-fenil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Del modo descrito en el ejemplo 2b) se convierte la 3-
15 cloro-6-fenil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina (500 mg, 1,50 mmoles), en lugar de la 3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina, en el compuesto epigrafiado (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 85:5:10 a 25:65:10, 124 mg, 22%) que se
20 obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: m/e = 368,1 [M]⁺.

Ejemplo 38

3-bromo-10-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

25 a) 3-bromo-2-metil-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-ona

Del modo descrito en el ejemplo 21b) se convierte el 4-bromo-2-ciano-fenil)-carbamato de etilo (30,0 g, 111 mmoles), empleando la hidrazida del ácido acético en lugar de la
30 formilhidrazina, en el compuesto epigrafiado (28,5 g, 91%) que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 277,0/279,1 [M-H]⁺.

b) 4-bromo-2-(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina

87

Del modo descrito en el ejemplo 21c) se convierte la 9-bromo-2-metil-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-ona (28,5 g, 102 μ moles), en lugar de la 9-bromo-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-ona, en el compuesto epigrafiado (25,5 g, 99%) que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 251,0/253,1 [M-H]⁻.

c) 9-bromo-2-metil-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona

Del modo descrito en el ejemplo 21d) se convierte la 4-bromo-2-(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina (24,9 g, 98,3 μ moles), en lugar de la 4-bromo-2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina, en el compuesto epigrafiado (17,0 g, 59%) que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 291,0/293,2 [M-H]⁻.

d) 3-bromo-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo

Del modo descrito en el ejemplo 21e) se convierte la 9-bromo-2-metil-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona (16,8 g, 57,3 μ moles), en lugar de la 9-bromo-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona, en el compuesto epigrafiado (14,7 g, 66%) que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 388,2/390,1 [M+H]⁺.

e) ácido 3-bromo-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico

Del modo descrito en el ejemplo 21f) se convierte el 3-bromo-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (11,5 g, 29,5 μ moles), en lugar del 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo, en el compuesto epigrafiado (3,46 g, 33%) que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 358,1/360,2 [M-H]⁻.

f) 3-bromo-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

98

Del modo descrito en el ejemplo 2a) se convierte el ácido 3-bromo-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (3,39 g, 9,41 mmoles), en lugar del ácido 3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico, en el compuesto epigrafiado (2,12 mg, 71%), que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 316,0/319,9 [M+H]⁺.

g) 3-bromo-10-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

10 Del modo descrito en el ejemplo 2b) se convierte la 3-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,63 mmoles), en lugar de la 3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina, en el compuesto epigrafiado (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 7:2:1 a 4:5:1, 88 mg, 40%), que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 349,9/351,9 [M]⁺.

Ejemplo 39

10-cloro-6-metil-3-trimetilsilaniletinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

20 Del modo descrito en el ejemplo 23 se convierte la 3-bromo-10-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (400 mg, 1,14 mmoles), en lugar de la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina, en el compuesto epigrafiado (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 9:1:0 a 4:5:1, 374 mg, 89%) que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 368,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

10-cloro-3-etinil-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Del modo descrito en el ejemplo 24 se convierte la 10-cloro-6-metil-3-trimetilsilaniletinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (450 mg, 1,22

89

mmoles), en lugar de la 10-cloro-3-trimetilsilaniletinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-[1,4]benzodiazepina, en el compuesto epigrafiado (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 7:2:1 a 4:5:1, 153 mg, 42%) que se obtiene en
 5 forma de sólido blanco. EM: m/e = 296,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 41

10-cloro-3-ciclopropil-6-metil-9H-imidazo[1,5-a]-
 [1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Del modo descrito en el ejemplo 29, utilizando una
 10 solución recién preparada de cloruro de ciclopropil-cinc (0,38 M en THF) en lugar de una solución de dietil-cinc, se convierte la
 la 3-bromo-10-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a]-
 [1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (500 mg, 1,43 mmoles)
 en lugar de la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a]-
 15 [1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina en el compuesto
 epigrafiado (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano =
 25:45:20, 168 mg, 38%) que se obtiene en forma de sólido
 blanco. EM: m/e = 312,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 42

20 10-cloro-3-ciano-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Del modo descrito en el ejemplo 35 se convierte la 3-bromo-10-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,57 mmoles), en lugar de la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
 25 [1,4]benzodiazepina, en el compuesto epigrafiado (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 7:2:1 a 4:5:1, 66 mg, 39%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 297,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 43

30 10,12-dicloro-3-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

92

A una solución de 3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
 triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,79 mmoles) en DMF
 (3 ml) se le añade la N-clorosuccinimida (116 mg, 0,87 mmoles)
 y se agita la suspensión resultante durante 14 d a temperatura
 5 ambiente. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (20 ml) y se
 lava con carbonato sódico acuoso (2 N). Se extrae de nuevo con
 acetato de etilo (20 ml), se reúnen las fases, se lavan con
 agua (20 ml) y se secan con sulfato sódico. Por purificación
 mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de
 10 etilo:diclorometano = de 7:2:1 a 4:5:1) se obtiene el compuesto
 epigrafiado (64 mg, 25%) en forma de sólido blanco. EM: m/e =
 322,2 [M]⁺.

Ejemplo 44

10,12-dicloro-3-etoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo-
 15 [1,5-d][1,4]benzodiazepina

A una solución de 3-etoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
 triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,75 mmoles) en DMF
 (2 ml) se le añade a temperatura ambiente la 1,3-dicloro-5,5-
 dimetilhidantoína (81 mg, 0,41 mmoles) y se agita durante 24 h.
 20 Se añade otra porción de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (40
 mg, 0,15 mmoles) y se prosigue la agitación a temperatura
 ambiente durante 18 h más. Se diluye la mezcla con acetato de
 etilo (20 ml), se lava con carbonato sódico acuoso y se seca
 con sulfato sódico. Por purificación mediante cromatografía
 25 (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 6:2:2 a
 3:5:2) se obtiene el compuesto epigrafiado (50 mg, 20%) en
 forma de sólido ligeramente marrón. EM: m/e = 336,0 [M]⁺.

Ejemplo 45

10,12-dicloro-3-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo-
 30 [1,5-d][1,4]benzodiazepina

Del modo descrito en el ejemplo 2b) se convierte la 3-
 metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzo-dia-
 zepina (210 mg, 0,89 mmoles), en lugar de la 3-fluor-9H-

91

imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina, en el compuesto epigrafiado (SiO_2 , heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 7:2:1 a 4:5:1, 45 mg, 17 %) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: $m/e = 306,1$ $[M]^+$.

5 Ejemplo 46

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

A una solución de 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol [1,5-d][1,4]benzodiazepina (690 mg, 3,09 mmoles) en dimetilformamida
10 (15 ml) se le añade bromo (0,48 ml, 9,3 mmoles). Se agita la solución resultante a 50°C durante 48 h y después se le añade una solución acuosa de NaHCO_3 (sat.) y se extrae la mezcla con diclorometano. Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO_2 , diclorometano:etanol = de 100:0 a
15 97:3) se obtiene el compuesto epigrafiado (265 mg, 28%) en forma de sólido cristalino blanco. EM: $m/e = 302,0/304,0$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 47

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

Del modo descrito en el ejemplo 46 se convierte la 3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (482 mg, 2,00 mmoles), en lugar de la 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina, en el compuesto
25 epigrafiado (SiO_2 , diclorometano:etanol = de 100:1 a 97:3, 170 mg, 27 %) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: $m/e = 319,9/321,9$ $[M]^+$.

Ejemplo 48

30 3-cloro-10-iodo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

A una solución de la 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (7,40 g, 28,7 mmoles) en dimetilformamida (240 ml) se le añade yodo (14,6 g, 57,5

94

92

mmoles). Se agita la mezcla resultante a 55°C durante 6 h y después se le añade agua (3 l) y una solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%, 500 ml) y se extrae la mezcla con diclorometano. Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (5 SiO_2 , diclorometano:etanol = de 100:0 a 97:3) se obtiene el compuesto epigrafiado (3,10 g, 35%) en forma de sólido cristalino blanco. EM: m/e = 383,9 [M]⁺.

Ejemplo 49

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

A una solución de metanosulfonamida (690 mg, 7,26 mmoles) en DMSO (6 ml) se le añade a 0°C hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 253 mg, 5,80 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 2 h, se añade la 3-fluor-10-cloro-
15 9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (400 mg, 1,45 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante sucesivamente a 80°C durante 2 h, a 130°C durante 2 h y a 170°C durante 17 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se trata con ácido acético (0,5 ml), agua (20 ml) y
20 diclorometano (30 ml) y se agita durante 10 min. Se lava la fase orgánica con agua y se seca con sulfato sódico. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2 , diclorometano:metanol = de 10:0 a 9:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (126 mg, 25%) en forma de sólido blanco. EM: m/e =
25 351,2 [M]⁺.

Ejemplo 50

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

Del modo descrito en el ejemplo 49 se convierte la 10-cloro-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-
30 benzodiazepina (400 mg, 1,45 mmoles), empleando la ciclopropanocarboxamida en lugar de metanosulfonamida, en el compuesto epigrafiado (SiO_2 , heptano:acetato de etilo:diclorometano = de

198

40:40:20 a 0:50:20, 36 mg, 7%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 341,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 51

10-cloro-3-(3,4-difluor-fenil)-9H-imidazo[1,5-a]-

5 [1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Se agita a 100°C durante 2 h en atmósfera de argón una solución de la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,59 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (7 mg, 0,006 mmoles), ácido 3,4-difluorfenilborónico (103 mg, 0,65 mmoles) y una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico (1N, 1,4 ml, 1,4 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (2 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (10 ml) y se lava con agua (10 ml) y una solución acuosa de carbonato sódico (10 ml). Por secado con sulfato
15 sódico, concentración y lavado con agua (10 ml) y 1,2-dimetoxietano (10 ml) se obtiene el compuesto epigrafiado (139 mg, 63%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 370,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 52

20 10-cloro-3-(3,5-bis-trifluormetil-fenil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Del modo descrito en el ejemplo 52 se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,59 mmoles), empleando el ácido 3,5-bis-trifluormetil-bencenoborónico en lugar del ácido difluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (160 mg, 57%) que se
25 obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 470,3 [M+H]⁺.

Ejemplo 53

10-cloro-3-(2-fluor-fenil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-

30 triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Del modo descrito en el ejemplo 51 se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,59 mmoles), empleando el ácido 2-

94

fluor-bencenoborónico en lugar del ácido difluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (128 mg, 51%), que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: $m/e = 352,2 [M+H]^+$.

Ejemplo 54

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

Del modo descrito en el ejemplo 29 se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina (200 mg, 0,59 mmoles), empleando una solución de 10 bromuro de 2,4-difluorbencil-cinc (0,5 M en THF) en lugar de una solución de dietil-cinc, en el compuesto epigrafiado (142 mg, 62%) que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: $m/e = 384,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 55

15 10-cloro-3-(3,4-difluorbencil)-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Del modo descrito en el ejemplo 29 se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina (200 mg, 0,59 mmoles), empleando una solución de 20 bromuro de 3,4-difluorbencil-cinc (0,5 M en THF) en lugar de una solución de dietil-cinc, en el compuesto epigrafiado (86 mg, 38%) que se obtiene en forma de sólido ligeramente marrón. EM: $m/e = 384,1 [M+H]^+$.

Ejemplo 56

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

Del modo descrito en el ejemplo 51 se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina (400 mg, 1,19 mmoles), empleando el ácido 30 piridin-4-ilborónico en lugar del ácido difluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (295 mg, 74%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: $m/e = 335,0 [M+H]^+$.

Ejemplo 57

95

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

Del modo descrito en el ejemplo 51 se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-
 5 benzodiazepina (400 mg, 1,19 mmole), empleando el ácido piridín-3-ilborónico en lugar del ácido difluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (205 mg, 52%) que se obtiene en forma de sólido gris. EM: m/e = 335,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 58

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

Del modo descrito en el ejemplo 51 se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-
 benzodiazepina (300 mg, 0,89 mmole), empleando el ácido 2-
 15 tolilborónico en lugar del ácido difluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (300 mg, 97%) que se obtiene en forma de sólido gris. EM: m/e = 347,1 [M]⁺.

Ejemplo 59

3-(3-amino-fenil)-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-
 20 triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Del modo descrito en el ejemplo 51 se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-
 benzodiazepina (400 mg, 1,19 mmole), empleando el ácido 3-amino-fenilborónico en lugar del ácido difluorfenilborónico, en
 25 el compuesto epigrafiado (300 mg, 72%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: m/e = 349,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 60

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

30 Del modo descrito en el ejemplo 51 se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-
 benzodiazepina (400 mg, 1,19 mmole), empleando el ácido 2-metoxi-fenilborónico en lugar del ácido difluorfenilborónico,

en el compuesto epigrafiado (396 mg, 92%) que se obtiene en forma de sólido ligeramente amarillo. EM: $m/e = 263,1$ [M]⁺.

Ejemplo 61

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

Del modo descrito en el ejemplo 51 se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina (300 mg, 0,89 mmols), empleando el ácido 3-metoxi-fenilborónico en lugar del ácido difluorfenilborónico,
10 en el compuesto epigrafiado (292 mg, 90%) que se obtiene en forma de sólido blanco mate. EM: $m/e = 363,1$ [M]⁺.

Ejemplo 62

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

15 Del modo descrito en el ejemplo 51 se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina (300 mg, 0,89 mmols), empleando el ácido 4-tolilborónico en lugar del ácido difluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (261 mg, 84%) que se obtiene en forma de
20 sólido gris. EM: $m/e = 347,1$ [M]⁺.

Ejemplo 63

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

Del modo descrito en el ejemplo 51 se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-
25 benzodiazepina (300 mg, 0,89 mmols), empleando el ácido 4-tolilborónico en lugar del ácido difluorfenilborónico, en el compuesto epigrafiado (266 mg, 79%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: $m/e = 377,1$ [M]⁺.

Ejemplo 64

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

Del modo descrito en el ejemplo 29 se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina (200 mg, 0,59 μ moles), empleando una solución de diisopropil-cinc (1 M en tolueno) en lugar de una solución de dietil-cinc, en el compuesto epigrafiado (112 mg, 63%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: $m/e = 300,4$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 65

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

10 Del modo descrito en el ejemplo 29 se convierte la 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina (200 mg, 0,59 μ moles), empleando una solución de bromuro de ciclopropil-cinc (0,29 M en THF) en lugar de una solución de dietil-cinc, en el compuesto epigrafiado (34 mg, 18%) que se obtiene en forma de sólido blanco. EM: $m/e = 314,1$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 66

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

20 A una suspensión de 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina (200 mg, 0,59 μ moles) en tolueno (2 ml) en atmósfera de argón se le añade vinil-tributil-estaño (0,21 ml, 0,71 μ moles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (34 mg, 0,03 μ moles) y 2,6-di-tert-butil-4-metilfenol (algunos cristales). Se agita la mezcla resultante a 100°C durante 18 h. Se diluye con diclorometano y se lava con una solución acuosa (semisaturada) de carbonato sódico y con agua y se extrae con diclorometano. Por secado con sulfato sódico y purificación mediante cromatografía (SiO_2 , heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 30:50:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (145 mg, 86 %) en forma de sólido blanco. EM: $m/e = 264,1$ $[M]^+$.

Ejemplo 67

3-(Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-il)-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Se disuelve la 10-cloro-3-vinil-9H-imidazo[1,5-a]-(1,2,4)triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,71 mmol) en THF caliente (10 ml). Se enfría a temperatura ambiente, se añade dicitopentadieno (95 μ l; 0,71 mmol) y se agita la mezcla reaccionante durante 18 h a esta temperatura. Se añade más dicitopentadieno (0,48 ml, 0,36 mmol) y se elimina el THF por destilación. Se agita la suspensión resultante a 160°C durante 18 h en atmósfera de nitrógeno y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2 , heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 30:50:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (93 mg, 38%) en forma de espuma blanca. RM: m/e = 350,1 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 68

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

Se somete a vacío una solución de 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina (200 mg, 0,59 mmol) en 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)-pirimidona (2 ml) y se neutraliza el vacío con argón, se repite hasta cinco veces. A esta solución se le añade una mezcla de 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (16 mg, 0,05 mmol), un complejo de cloroformo-tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (9 mg, 0,01 mmol) y fluoruro potásico (172 mg, 2,97 mmol). Se agita durante 5 min en atmósfera de argón, se añaden agua (0,19 ml, 10,7 mmol) y hexametildisilano (0,14 ml, 0,71 mmol) y se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 23 h. Se añade más hexametildisilano (0,14 ml, 0,71 mmol) y se prosigue la agitación a 100 °C durante 24 h más. Se diluye la mezcla con diclorometano (10 ml) y se lava con una solución acuosa (semisaturada) de carbonato sódico y con agua. Por secado con sulfato sódico y purificación mediante

cromatografía (SiO_2 , heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 30:50:20) se obtiene el compuesto epígrafiado (25 mg, 13 %) en forma de sólido blanco. EM: $m/e = 330,1$ $[\text{M}]^+$.

Ejemplo 69

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

A una suspensión de 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina (200 mg, 0,59 mmoles) en metanol (2 ml) y THF (2 ml) se le añade en atmósfera de
10 argón el acetato de paladio(II) (13 mg, 0,06 mmoles),
trifenilfosfina (62 mg, 0,24 mmoles) y acetato sódico (5 mg,
0,06 mmoles). Se somete la suspensión blanca a vacío y se
neutraliza el vacío con monóxido de carbono, esta operación se
repite 5 veces, y se agita a 65°C durante 18 h en atmósfera de
15 monóxido de carbono. La suspensión se convierte en solución. Se
continúa la agitación a 65°C durante 3 d más. Se añade más
formiato sódico (61 mg, 0,89 mmoles) y cloruro de
bis(trifenilfosfina)paladio (II) (21 mg, 0,03 mmoles) y se
agita la mezcla a 60°C durante 18 h en atmósfera de monóxido de
20 carbono. Se filtra a través de Hyflo[®] y se concentra con vacío.
Por purificación mediante cromatografía (SiO_2 , heptano:acetato
de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 30:50:20) se obtiene el
compuesto epígrafiado (89 mg, 47 %) en forma de sólido blanco.
EM: $m/e = 316,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Ejemplo 70

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

a) 10-cloro-3-(3-dietilamino-prop-1-ynil)-9H-imidazo[1,5-a]
[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

30 A una solución de 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-benzodiazepina (600 mg, 1,76
mmoles) en THF (40 ml) se le añade el 3-dietilamino-1-propino
(317 mg, 2,56 mmoles), el dicloruro de bis(trifenilfosfina)-

paladio(II) (63 mg, 0,09 mmoles), trifenilfosfina (14 mg, 0,05 mmoles) y trietilamina (890 μ l, 6,41 mmoles). Se agita la mezcla resultante durante 15 min a temperatura ambiente y después se le añade bromuro de cobre (I) (3 mg, 0,02 mmoles). Se mantiene la mezcla en ebullición a reflujo durante 15 h, se vierte sobre agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo. Por secado con sulfato sódico, concentración y purificación mediante cromatografía (SiO_2 , acetato de etilo:metanol = 80:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (440 mg, 67%) en forma de sólido blanco mate. EM: m/e = 367,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

b) 10-cloro-3-(propa-1,2-dienil)-9H-imidazo[1,5-a]-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Se disuelve la 10-cloro-3-(3-dietilamino-prop-1-iril)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,54 mmoles) en dioxano (2 ml), complejo de cloroformo y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (14 mg, 0,01 mmoles) y se añade la tris(pentafluorfenil)fosfina (53 mg, 0,11 mmoles). Se mantiene la solución marrón resultante en ebullición a reflujo durante 26 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua (30 ml) y se extrae con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran. Por purificación mediante cromatografía (SiO_2 , acetato de etilo:diclorometano:metanol = 90:9:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (14 mg, 9%) en forma de sólido amarillo. EM: m/e = 295,0 $[\text{M}]^+$.

Ejemplo 71

3-(acetil-metil-amino)-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a]-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Se disuelve la 3-(acetil-amino)-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (840 mg, 2,67 mmoles) en DMF (16 ml) y se le añade hexametildisilano de potasio (0,91 M en THF, 3,80 ml, 3,47 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 45 min, se añade yoduro de metilo

101

(217 μ l, 3,47 mmoles) y se continúa la agitación de la mezcla resultante durante 2 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa (saturada) de carbonato sódico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra. Por purificación mediante cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = de 60:20:20 a 30:50:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (234 mg, 27 %) en forma de sólido blanco. EM: m/e = 329,1 [M]⁺.

Ejemplo 72

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

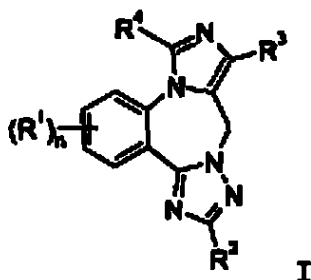
A una solución de 10-cloro-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,73 mmoles)
en DMSO (2 ml) en un tubo sellado se le añade la
15 ciclopropilamina (254 μ l, 3,63 mmoles) y se agita la mezcla
durante 90 min a 180 °C (microondas). Se añade el carbonat
potásico (300 mg, 2,17 mmoles) y se prosigue la agitación a
180°C (microondas) durante 60 min más. Se diluye la mezcla
reaccionante con acetato de etilo (20 ml), se lava con carbo-
20 nato sódico acuoso (saturado) y se extrae con acetato de etilo.
Por secado con sulfato sódico y purificación mediante
cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano =
de 40:40:20 a 10:70:20) se obtiene el compuesto epigrafiado (15
mg, 7%) en forma de sólido marrón. EM: m/e = 313,1 [M+H]⁺.

25

124

Reivindicaciones

1. Derivados de imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-[1,4]benzodiazepina sustituida por halógeno de la fórmula



5 en la que

- R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, $Si(CH_3)_3$, o alquilo inferior sustituido por halógeno o es alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido por halógeno o es alquenilo inferior, alqueniloxi inferior, CN, biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilo, arilo opcionalmente sustituido por alquilo inferior, amino o alcoxi inferior o es ariloxi, heteroarilo, benzo[1,3]dioxolilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-O(CH_2)_mOH$, $-CO(O)$ -alquilo inferior, $-NR'$, o $-C\equiv C-R''$;
- 10 R' es hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, $-C(O)$ -alquilo inferior, $-C(O)$ -cicloalquilo, $-S(O)_2$ -alquilo inferior o arilo, sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno y alquilo inferior sustituido por halógeno;
- 15 R'' es hidrógeno, $-Si(CH_3)_3$, alquilo inferior, cicloalquilo o $-(CH_2)_n-O$ -alquilo inferior;
- 20 R^2 es hidrógeno, metilo o arilo;
- R^3 es halógeno;
- R^4 es hidrógeno o halógeno;

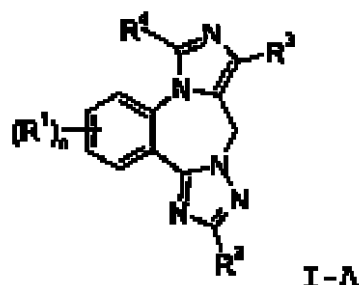
25 n es 1 ó 2;

m es 1, 2 ó 3;

y sus sales de adición de ácid farmacéuticamente aceptables.

2. Derivados de imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-[1,4]benzodiazepina sustituida por halógeno de la fórmula

1106



en la que

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido por halógeno o es alcoxi inferior o alcoxi inferior sustituido por halógeno o es alquenilo inferior, alqueniloxi inferior, CN, arilo o es ariloxi, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, -O(CH₂)ₘ-OH, -NR'₂ o -C≡C-R'';

R' es hidrógeno, alquilo inferior, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)-cicloalquilo, -S(O)₂-alquilo inferior o arilo, sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno y alquilo inferior sustituido por halógeno;

R'' es hidrógeno, -Si(CH₃)₃, alquilo inferior, cicloalquilo o - (CH₂)₃-O-alquilo inferior;

R² es hidrógeno, metilo o arilo;

R³ es halógeno;

R⁴ es hidrógeno o halógeno;

n es 1 ó 2;

m es 1, 2 ó 3;

y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

3. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R³ cloro.

4. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 3, en la que R² es hidrógeno.

5. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 4, dichos compuestos son:

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

104

- 10-cloro-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 5 10-cloro-3-etoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-(2-fluor-etoxi)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-(2,2-difluor-etoxi)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 10 10-cloro-3-(2,2,2-trifluor-etoxi)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-viniloxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 15 10-cloro-3-metilamino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-dimetilamino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 3-bencilamino-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 20 10-cloro-3-clomorfolin-4-il-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-imidazol-1-il-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 25 3-acetilamino-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 3,10-dicloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 3-bromo-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 30 10-cloro-3-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,

105

105

- 10-cloro-3-etinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-prop-1-inil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-
d][1,4]benzodiazepina,
- 5 10-cloro-3-ciclopropiletinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]tria-
zolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-etil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-
benzodiazepina,
- 10-cloro-3-ciclopropil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-
10 d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-difluormetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-
d][1,4]benzodiazepina,
- 3-bencil-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 15 10-cloro-3-fenil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-ciano-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-(piridin-3-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-
20 d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-propil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 3-butil-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 25 10-cloro-3-vinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-(metoxi-carbonil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 10-cloro-3-(propa-1,2-dienil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]tria-
30 zolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
- 3-(ciclopropanocarbonil-amino)-10-cloro-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina o

448

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

6. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 3, en la que R² es metilo.

5 7. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 6, dichos compuestos son:

3,10-dicloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
[1,4]benzodiazepina,

3-bromo-10-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-
10 d][1,4]benzodiazepina,

10-cloro-3-etinil-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-
d][1,4]benzodiazepina,

10-cloro-3-ciclopropil-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]tria-
zolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina o

15 10-cloro-3-ciano-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-
d][1,4]benzodiazepina.

8. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R¹ es bromo.

9. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 8,
20 dichos compuestos son:

10-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzo-
diazepina o

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

25 10. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1, en la que R³ yodo.

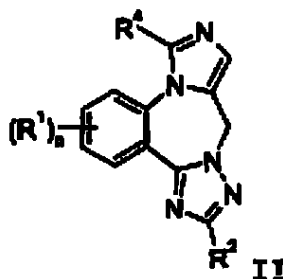
11. Compuestos de la fórmula I según la reivindicación 10, dicho compuesto es

la 3-cloro-10-iodo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d]-
30 [1,4]benzodiazepina.

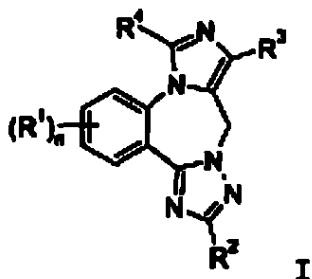
12. Un proceso de obtención de los compuestos de la fórmula I definida en la reivindicación 1, dicho proceso
onsiste en:

109

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un compuesto halogenante para obtener un compuesto de la fórmula



5

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y n tienen los significados definidos en la reivindicación 1,

y, si se desea, en convertir un compuesto de la fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable.

10 13. Un medicamento que contiene uno o varios compuestos de la fórmula I según la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

14. Un medicamento según la reivindicación 13 para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la subunidad GABA
15 A $\alpha 5$, elegidas entre ampliación cognitiva y trastornos cognitivos.

15. Un medicamento según la reivindicación 14 para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

20

100

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-04-19-280
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Caso 22704

Traspaso

Yo/Nosotros, el suscrito(s)

Henner Knust, químico, ciudadano alemán
Untere Dorfstrasse 20
D-79618 Rheinfelden, Alemania

Andrew William Thomas, químico, ciudadano británico
Weinbergstrasse 29, CH-4102 Binningen, Suiza

CEDENTE(S), por el presente declaro que soy/somos el inventor(es)
único/conjunto de la invención llamada:

Derivados de benzodiazepina sustituida por halógeno

para la cual la primera solicitud(es) se registró así:

<u>País</u>	<u>Fecha de registro</u>	<u>No. Serial</u>
22704 EP	20.10.2004	04105167.3

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de lo cual se
reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos

111

109

los derechos y título a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

**F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (Suiza)**

La presente cesión es para, pero no se limita a, los siguientes países:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajistán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, 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 poder 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 nombrados, y a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud(es) presentada en el país (países) anteriormente nombrado de acuerdo con las convenciones internacionales.

**Firmado en Basilea, Suiza
el 8 de noviembre de 2004**

(firma: ilegible)	Henner Knust
(firma: ilegible)	Andrew William Thomas

112

110

Legalización

Por el presente certificamos que la firma de las personas anteriormente nombradas

**Henner Knust, químico
Andrew William Thomas, químico**

**empleados de F. Hoffmann-La Roche AG, a quien/es conocemos personalmente,
es auténtica.**

Basilea, Suiza 10 NOV 2004

No.

(firma: ilegible)

Ruedi Eggs

Cancillería de Estado del

Cantón de la Ciudad de Basilea

Sello: Cancillería de Estado * Ciudad de Basilea *

113

Colombia

Caso 22704

Declaración

Yo, el suscrito notario público de Basilea/Suiza, por el presente declaro que la copia anexa al dorso llamada 'Traspaso' es una copia fiel del documento original que me ha presentado

F. Hoffmann-La Roche AG

Basilea/Suiza.

Basilea/Suiza, este día 09-08-2005 (día noveno de agosto de dos mil cinco)

Sello notarial.

Leg. Prot. 2005 No. 217

(firma: ilegible)

Notario Público

112

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Suiza
Este documento público
2. ha sido firmado por (ilegible)
3. actuando como (ilegible)
4. lleva el sello/estampilla de (ilegible)

Certificado

- | | |
|--|--------------------------------|
| 5. en Basilea | 6. el día 10 de agosto de 2006 |
| 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea-Ciudad | |
| 8. No. 7544/12380 | |
| 9. Sello/Estampilla | 10. Firma (ilegible) |
| Sello de la Cancillería de la Ciudad
de Basilea | Ruedi Eggs |

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 19 de abril de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 DE 1989
Anita Escobar de Tamayo
CALLE 12 N° 10-100 BOGOTÁ

115

Assignment

I/We, the undersigned

Henner Knust, chemist, a German citizen
 Ulmstrasse 20
 D-79618 Reutlingen, Germany

Andrew William Thomas, chemist, a British citizen
~~Switzerland -~~ Weinbergstrasse 29, CH-4102 Binningen, Switzerland
~~CH-4123 Birmensdorf, Switzerland~~

ASSIGNOR(S), herewith declare that I-am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

~~2-Halogen-substituted imidazo[1,5-c][1,2,4]oxazole[1,5-d][1,4]benzodiazepine derivatives~~

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country	Filing date	Serial No.
22704 EP	20.10.2004	04105167.5

* Halogen substituted benzodiazepine derivatives

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
 Grenzachstrasse 124,
 CH-4070 Basel (Switzerland)

The present assignment is (or, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, 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 secure LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therein the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

Signed in Basel, Switzerland

on November 8, 2004.

Henner Knust
Andrew William Thomas

Henner Knust

Andrew William Thomas

113

7115



No. 07-039712-00000-0000

Fecha: 2007-04-23 10:58:15 Dep. 2320 NUCLEACION
Tia. 11 PATENTEYII Exp. STD FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 116

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 45
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] 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 trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA [] INCOMPLETA []

Eduin Navarro

Firma Responsable

Fecha 20-04-07

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

116

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

~~Folio 118~~

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLORENDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	7 39712
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/010907
	Fecha inicio fase nacional	20/05/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	3499
	Folios	1

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 Única 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,

06/07/2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall