



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 312 022**

51 Int. Cl.:

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/22 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05797208 .5**

96 Fecha de presentación : **04.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1809297**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

54

Título: **Derivados de imidazo[1,5-a]triazolo[1,5-d]benzodiazepina para el tratamiento de trastornos cognitivos.**

30

Prioridad: **12.10.2004 EP 04105000**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2009

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2009

73

Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72

Inventor/es: **Knust, Henner;**
Stadler, Heinz y
Thomas, Andrew, William

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

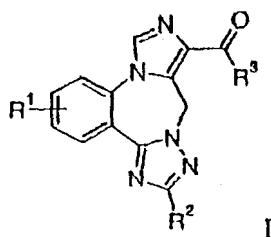
ES 2 312 022 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazo[1,5-a]triazolo[1,5-d]benzodiazepina para el tratamiento de trastornos cognitivos.

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



15

en donde

20 R^1 es halógeno, alquilo C_{1-7} , alquino C_{2-7} , ciclo-alquilo, alcoxi C_{1-7} , OCF_3 , $-NHR$, $-NHC(O)R$ o $-NHSO_2R$;

R^2 es hidrógeno, metilo o arilo, el cual es no-sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alcoxi C_{1-7} ;

25 R^3 es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , ciclo-alquilo, un alcoxi C_{1-7} , $-O(CH_2)_{n+1}-O$ -alquilo C_{1-7} , $-(CH_2)_n$ -aril el cual es sustituido opcionalmente por un alquilo C_{1-7} o un halógeno, heteroarilo $-NHR$, $-NR_2$, en donde R_2 puede ser igual o diferente, o es $-NHCH_2C\equiv CH$, o pirrolidina-1-ona;

30 R es hidrógeno, alquilo C_{1-7} , alquilo C_{1-7} sustituido por halógeno, heteroarilo, $-(CH_2)_n$ -O-alquil C_{1-7} , $-NH$ -alquil C_{1-7} , cicloalquilo o arilo,

n es 0, 1, 2 ó 3;

35 y con sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables para la manufactura de medicamentos para uso como mejoradores cognoscitivos o para el tratamiento de desórdenes cognitivos, de ansiedad o de esquizofrenia. La indicación más preferida es la enfermedad de Alzheimer.

40 Los compuestos de la fórmula I, en donde R^3 es alcoxi inferior o hidrógeno, han sido descritos en la Patente Europea EP 0 519 307 como intermedios para la preparación de las imidazodiazepinas tetracíclicas que tiene una sustitución heterocíclica aromática en la posición de R^3 para el tratamiento de enfermedades, relacionadas con el receptor de benzodiazepina, tal como epilepsia, ansiedad, desórdenes del sueño, síntomas de esquizofrenia o demencia senil.

45 Ahora se ha descubierto que esta clase de compuestos de la fórmula I muestran alta afinidad y selectividad para los sitios ligantes de receptores GABA A $\alpha 5$ y podrían ser útiles para incrementar la cognición o para el tratamiento de desórdenes cognitivos como la enfermedad de Alzheimer.

50 Los receptores para el ácido gama-aminobutírico (GABA), neurotransmisor inhibitorio principal, están divididos en dos clases principales: (1) receptores GABA A, los cuales son miembros de la superfamilia de canal iónico regulado-por ligandos y (2) receptores GABA B, que son miembros de la familia de receptor unido por proteína-G. El complejo receptor de GABA A el cual es un polímero de proteína heteropentamérica unida a membrana, está compuesto principalmente por las subunidades α , β y γ .

55 Actualmente han sido clonadas y secuenciadas un total de 21 subunidades del receptor GABA A. tres tipos de subunidades (α , β y γ) son requeridas para la construcción de los receptores GABA A recombinantes los cuales imitan muy cercanamente las funciones bioquímicas, electrofisiológicas y farmacológicas de los receptores nativos GABA A obtenidos de células cerebrales de mamíferos. Existe una fuerte evidencia de que el sitio de unión de benzodiazepina reside entre las subunidades α y de γ . Entre los receptores recombinantes GABA A, los $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ imitan muchos efectos de los subtipos clásicos tipo-I BzR, mientras que los canales iónicos $\alpha 2\beta 2\gamma 2$, $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ son denominados tipo -II BzR.

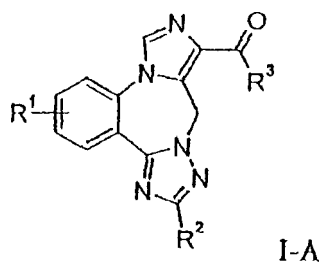
60 Ha sido mostrado por McNamara y Skelton en Psychobiology, 21:101-108 que el β -CCM agonista inverso de receptor de benzodiazepina incrementa el aprendizaje espacial en el laberinto acuático Morris. Sin embargo, el β -CCM y otros agonistas inversos de receptor de benzodiazepina convencional son pro-convulsionantes o convulsivos lo que evita su uso como agente para incrementar la cognición en humanos. Además, estos compuestos son no-selectivos dentro de las subunidades de receptor GABA A, mientras que un agonista inverso parcial o completo de receptor GABA A $\alpha 5$ el cual se encuentra relativamente libre de actividad en los sitios de unión de receptor GABA A $\alpha 5$

ES 2 312 022 T3

y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$ se puede utilizar para proporcionar un medicamento el cual sea útil para incrementar la cognición con una reducida, o sin, actividad pro-convulsinante. También es posible utilizar agonistas inversos GABA A $\alpha 5$ los cuales no están libres de actividad en los sitios de unión de receptor GABA A $\alpha 1$ y/o $\alpha 2$ y/o $\alpha 3$ pero los cuales son funcionalmente selectivos para las subunidades que contienen $\alpha 5$. Sin embargo, se prefieren agonistas inversos los cuales son selectivos para las subunidades GABA A $\alpha 5$ y se encuentran relativamente libres de actividad en los sitios de unión de receptor GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

Los objetos de la presente invención son el uso de los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables para la manufactura de medicamentos para el tratamiento de enfermedades, las cuales se relacionan con los ligandos GABA A, nuevos compuestos de la fórmula I-A, la preparación de los compuestos mencionados anteriormente y los medicamentos que los contienen.

Además, la invención se refiere a compuestos novedosos (fórmula I-A) que están comprendidos por la fórmula I como sigue:



en donde

R¹ es halógeno, alquilo C₁₋₇, alquinilo C₂₋₇, ciclo-alquilo, alcoxi C₁₋₇, OCF₃, -NHR, -NHC(O)R o NHSO₂R;

R² es hidrógeno, metilo o arilo, que es no-sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste halógeno o alcoxi C₁₋₇;

R³ es alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, cicloalquilo, -O(CH₂)_{n+1}-O-alquilo C₁₋₇, -(CH₂)_n-arilo el cual es opcionalmente sustituido por un alquilo C₁₋₇ o halógeno, heteroarilo, -NHR, -NR₂, en donde R₂ puede ser igual o diferente, o es -NHCH₂C≡CH, o pirrolidina-1-ona;

R es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno heteroarilo -(CH₂)_nO-alquilo C₁₋₇, -NH-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo o arilo,

n es 0, 1, 2 ó 3;

y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Estos compuestos son

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

1-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-propan-1-ona,

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

1-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-4-fenil-butan-1-ona;

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

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

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

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

1-[[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]carbonil]-2-pirrolidinona,

prop-2-inilamida del ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico,

bencilamida del ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-carboxílico,

ES 2 312 022 T3

2-metoxi-etil 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato,
1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-butan-1-ona,
5 1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-pentan-1-ona,
1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-but-2-(E)-en-1-ona,
10 [3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-o-tolil-metanona,
1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-etanona,
1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-3-metil-butan-1-ona,
15 1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-2-fenil-etanona,
1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-3-fenil-propan-1-ona,
[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-fenil-metanona,
20 [3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-tiofeno-2-il-metanona,
1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-2-(3-cloro-fenil)-etanona, o
25 ciclopropil amida del ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico.

Las siguientes definiciones de los términos generales usados en la presente descripción se aplican independiente-
mente de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación.

30 De acuerdo a como se utiliza aquí, el término “alquilo inferior” denota un grupo alquilo de cadena lineal o de
cadena-ramificada que contiene desde 1-7, preferiblemente desde 1-4 átomos de carbono, por ejemplo, de metilo,
etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butil o t-butil.

35 De acuerdo a como se utiliza aquí, el término “alcoxi inferior” denota una cadena lineal o ramificada que contiene
desde 1-7, preferiblemente de 1-4 átomos de carbono y en donde el residuo alquilo se une por medio de un átomo de
oxígeno.

40 De acuerdo a como se utiliza aquí, el término “alquenilo inferior” denota una cadena lineal o ramificada que
contiene de 2-7, preferiblemente de 2-4 átomos de carbono con por lo menos un enlace doble.

De acuerdo a como se utiliza aquí, el término un “alquínilo inferior” denota una cadena lineal o ramificada que
contiene de 2-7, preferiblemente de 2-4 átomos de carbono con por lo menos un triple enlace.

45 De acuerdo a como se utiliza aquí, el término “alquilo inferior sustituido por halógeno” denota un grupo alquilo de
cadena lineal o ramificada de acuerdo a lo mencionado anteriormente y en donde por lo menos un átomo de hidrógeno
es reemplazado por halógeno, por ejemplo CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CH_2CF_3 .

50 El término “halógeno” denota cloro, yodo, flúor y bromo.

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

55 El término “arilo” denota fenilo o naftilo.

El término “heteroarilo” denota un anillo aromático de cinco a seis miembros, en donde por lo menos un átomo
de carbono es reemplazado por un heteroátomo, seleccionado de O, N o S, por ejemplo tiofeno, imidazole, pirazole o
piridina.

60 El término “sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables” comprenden sales con ácidos inorgánicos y
orgánicos, tales como ácido hidroclicórico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico,
ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartático, ácido metano-sulfónico y ácido p-
toluenosulfónico.

65 Los más preferidos son los compuestos, que tienen una actividad ligante (K_i) inferior de 15 nM y son selectivos
para las subunidades de GABA A $\alpha 5$ y se encuentran relativamente libres de actividad en sitio de unión de receptor
GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

ES 2 312 022 T3

Los compuestos preferidos de la fórmula I para utilizarse de acuerdo a lo descrito anteriormente son aquellos, en los cuales R³ es un alquilo C₁₋₇, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 5 1-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-etanona,
1-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-propan-1-ona,
1-[3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-propan-1-ona,
10 1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-propan-1-ona,
1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-butan-1-ona, o
1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-3-metil-butan-1-ona.

15 Adicionalmente preferidos son los compuestos para el uso de acuerdo a lo descrito anteriormente, en donde R³ es cicloalquilo, por ejemplo los siguientes compuestos:

- 20 ciclopropil-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-metanona,
ciclopropil-[3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-metanona,
ciclopropil-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-metanona.

25 Los compuestos preferidos de la fórmula I para utilizarse de acuerdo a lo descrito anteriormente son adicionalmente aquellos, en los cuales R³ es -(CH₂)_n-fenil por ejemplo los compuestos

- 30 1-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-4-fenil-butan-1-ona, o
1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-3-fenil-propan-1-ona.

35 Los compuestos preferidos de la fórmula I para utilizarse de acuerdo a lo descrito anteriormente son adicionalmente aquellos, en los cuales R³ es alcoxi, por ejemplo los compuestos

- 3-ciclopropilo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo,
3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo,
40 3-acetilamino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo,
3-trifluorometoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo,
45 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo,
3-etinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo,
3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo,
50 3-isobutirilamino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo,
3-(3-metoxi-propionilamino)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo,
55 3-formilamino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo,
3-etoxicarbonilamino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo, o
60 3-(3-etil-ureido)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo.

Los compuestos preferidos de la fórmula I para utilizarse de acuerdo a lo descrito anteriormente son adicionalmente aquellos, en los cuales R³ es hidrógeno, por ejemplo los compuestos

- 65 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carbaldehído, o
3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carbaldehído.

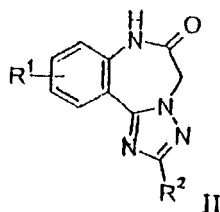
ES 2 312 022 T3

Los compuestos preferidos de la fórmula I para utilizarse de acuerdo a lo descrito anteriormente son adicionalmente aquellos, en los cuales R³ es -NHCH₂C≡CH, por ejemplo el compuesto

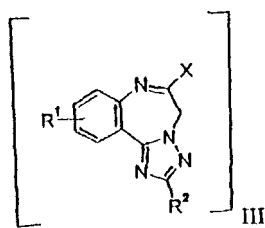
Prop-2-inilamida del ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico.

Los presentes compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser preparados con métodos conocidos de la técnica, por ejemplo, con los procesos descritos más adelante, cuyo proceso comprende

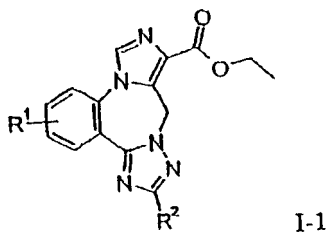
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un agente de activación, tal como cloruro de óxido de fósforo (para X = Cl) o con difenilfosforicloruro (para X = -OP(O)(OPh)₂) para dar un compuesto de la fórmula

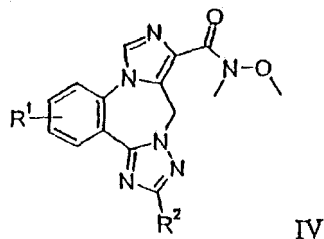


el cual puede estar aislado o puede hacerse reaccionar directamente con una mezcla del diisopropilamida de litio o hexametildisilácida de litio y éster etílico del ácido (E)-(dimetilamino-metilamino)-acético o etilisocianoacetato para dar un compuesto de la fórmula



en donde R¹ y R² tienen el significado de acuerdo a lo descrito anteriormente, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



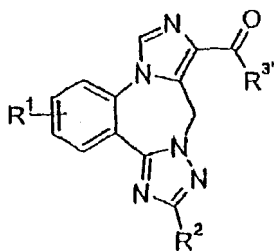
con un compuesto de la fórmula



ES 2 312 022 T3

para dar un compuesto de la fórmula

5

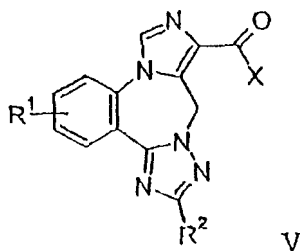


10

15 en donde $R^{3'}$ es un alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -aril, sustituido opcionalmente por un alquilo C_{1-7} o halógeno, heteroarilo, y R^1 y R^2 son como se ha descrito anteriormente, o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

20



25

30

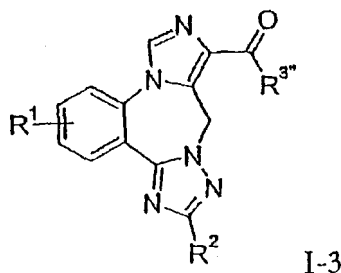
con un compuesto de las fórmulas

35

NH_2R , NHR_2 , en donde R_2 puede ser igual o diferente, $NH_2CH_2C\equiv CH$, pirrolidina-1-ona o $HO(CH_2)_{n+1}-O$ -alquilo C_{1-7} ,

para dar un compuesto de la fórmula

40



45

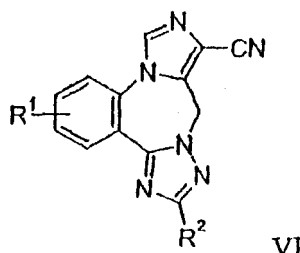
50

en donde $R^{3''}$ es $-NHR$, $-NR_2$, en donde R_2 puede ser igual o diferente, o es $-NHCH_2C\equiv CH$, pirrolidina-1-ona o $-O(CH_2)_{n+1}-O$ -alquilo C_{1-7} ; y R^1 y R^2 son como se ha descrito anteriormente, o

55

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

60



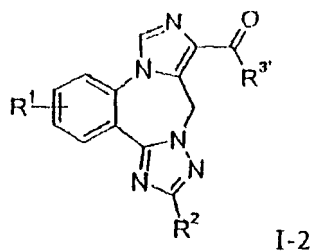
65

ES 2 312 022 T3

con un compuesto de la fórmula

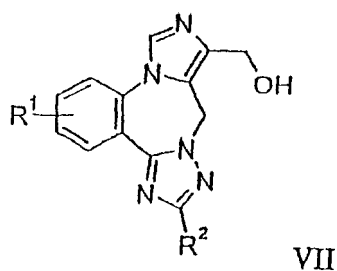


para dar un compuesto de la fórmula



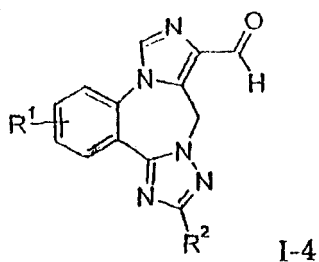
en donde R^3 es alquilo C_{1-7} , alquenil C_{2-7} , cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -aril, opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-7} o halógeno, heteroarilo, y R^1 y R^2 son como se ha descrito anteriormente, o

e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con óxido de manganeso (IV)

para dar un aldehído de la fórmula



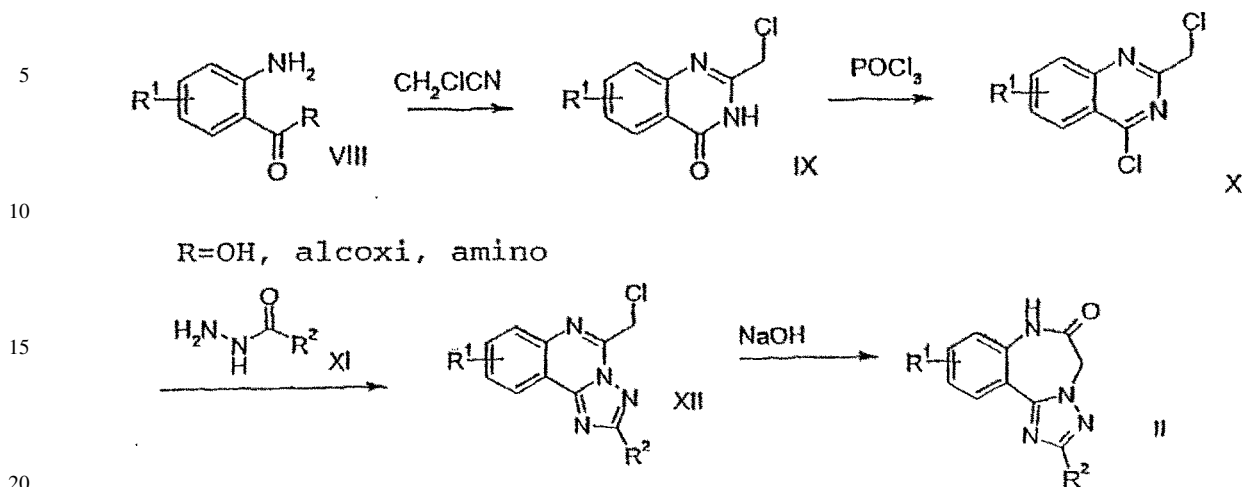
en donde R^1 y R^2 son como se ha descrito anteriormente,

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

Los siguientes esquemas de reacción (esquema 1-8) describen los procesos para preparar compuestos de la fórmula I con mayor detalle. Los materiales de partida son compuestos conocidos o pueden ser preparados de conformidad con métodos conocidos en la técnica.

ES 2 312 022 T3

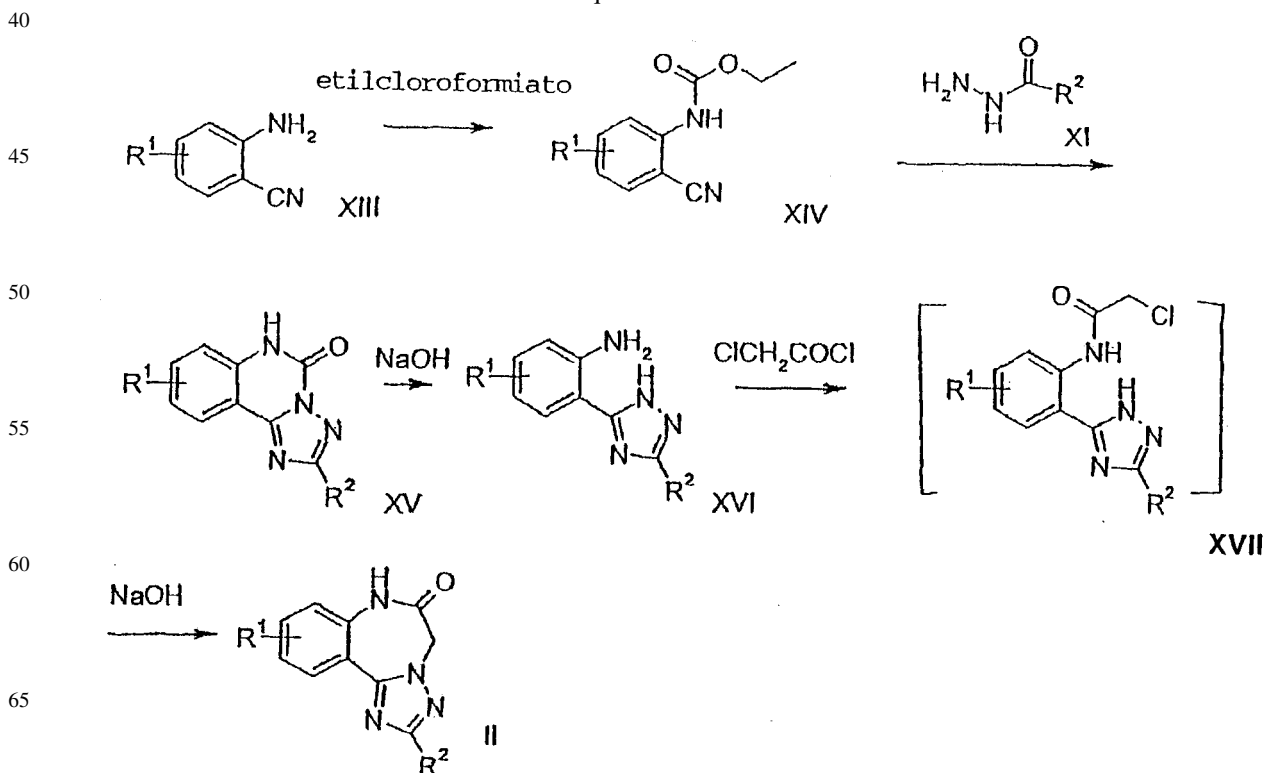
Esquema de reacción 1



De acuerdo con el esquema de reacción 1, un compuesto intermedio correspondiente de la fórmula XIII es conocido¹ y puede ser preparado con métodos, conocidos en el estado de la técnica, por ejemplo en la siguiente manera.

Un compuesto correspondiente de la fórmula VIII, un derivado de 2-ácido aminobenzoico R¹-sustituido y un cloroacetnitrilo, se disuelve en dioxano y un flujo débil de HCl seco es introducido a 5°C hasta 15°C por un período de varias horas. Después de la adición de cloroacetnitrilo adicional la mezcla es agitada a temperatura ambiente por varias horas. El compuesto obtenido de la fórmula IX es purificado en una manera convencional y es disuelto en cloroformo en la presencia de N,N-dimetil-p-toluidina. Se adiciona el cloruro de óxido de fósforo y se calienta la solución. El compuesto obtenido de la fórmula X es purificado por métodos conocidos y es calentado con un compuesto de la fórmula XI, una acilhidrácida, en tolueno por varias horas producido un compuesto de la fórmula XII, por ejemplo el compuesto 5-clorometil-9-fluoro-1,2,4-triazolo-[4,3-c]quinazolina. Finalmente, se obtiene un compuesto de II por la disolución de un compuesto de la fórmula XII en dioxano y del tratamiento con hidróxido de sodio acuoso en tal manera que la temperatura de reacción se encuentra entre 10°C y 15°C. Del proceso y purificación convencionales se produce un intermedio correspondiente de la fórmula II, por ejemplo 10-fluoro-5H-[1,2,4]triazolo [1,5-d][1,4]benzodiazepina-6-(7H)-ona.

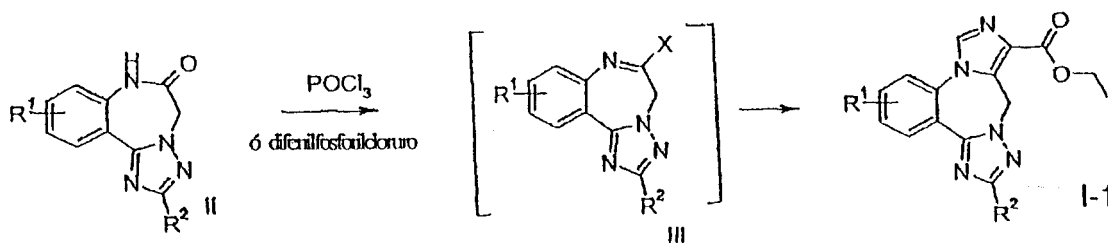
Esquema de reacción 2



De conformidad con el esquema de reacción 2, un compuesto intermediario correspondiente de la fórmula II puede ser preparado de la siguiente forma:

Un compuesto correspondiente de la fórmula XIII, un 2-aminobenzonitrilo R¹-sustituido es calentado con cloroformato de etilo para obtener un éster de ácido carbámico de la fórmula XIV, el cual es tratado con un compuesto de la fórmula XI, una acilhidrácida, en 1-metil-2-pirrolidona a 160°C bajo extracción de etanol. El proceso convencional proporciona una urea de la fórmula XV la cual se calienta con hidróxido de sodio acuoso en etilenglicol para obtener un compuesto de la fórmula XVI. El tratamiento de un compuesto de la fórmula XVI con cloruro de cloroacetilo en ácido acético proporciona una amida de la fórmula XVII, la cual es tratada con hidroxido de sodio acuoso en dioxano a temperatura ambiente para obtener el intermedio de la fórmula II. Alternativamente, un compuesto de la fórmula XVI se puede transformar directamente a un compuesto de la fórmula II al disolver un compuesto de la fórmula XVI en dioxano y piridina y agregar gota a gota cloruro de cloroacetyl a una temperatura entre 10°C a 15°C. Después de la agitación por un corto período de tiempo se agrega hidróxido de sodio acuoso y la mezcla de reacción es agitada por varias horas a temperatura ambiente para obtener el compuesto de la fórmula II.

Esquema de reacción 3



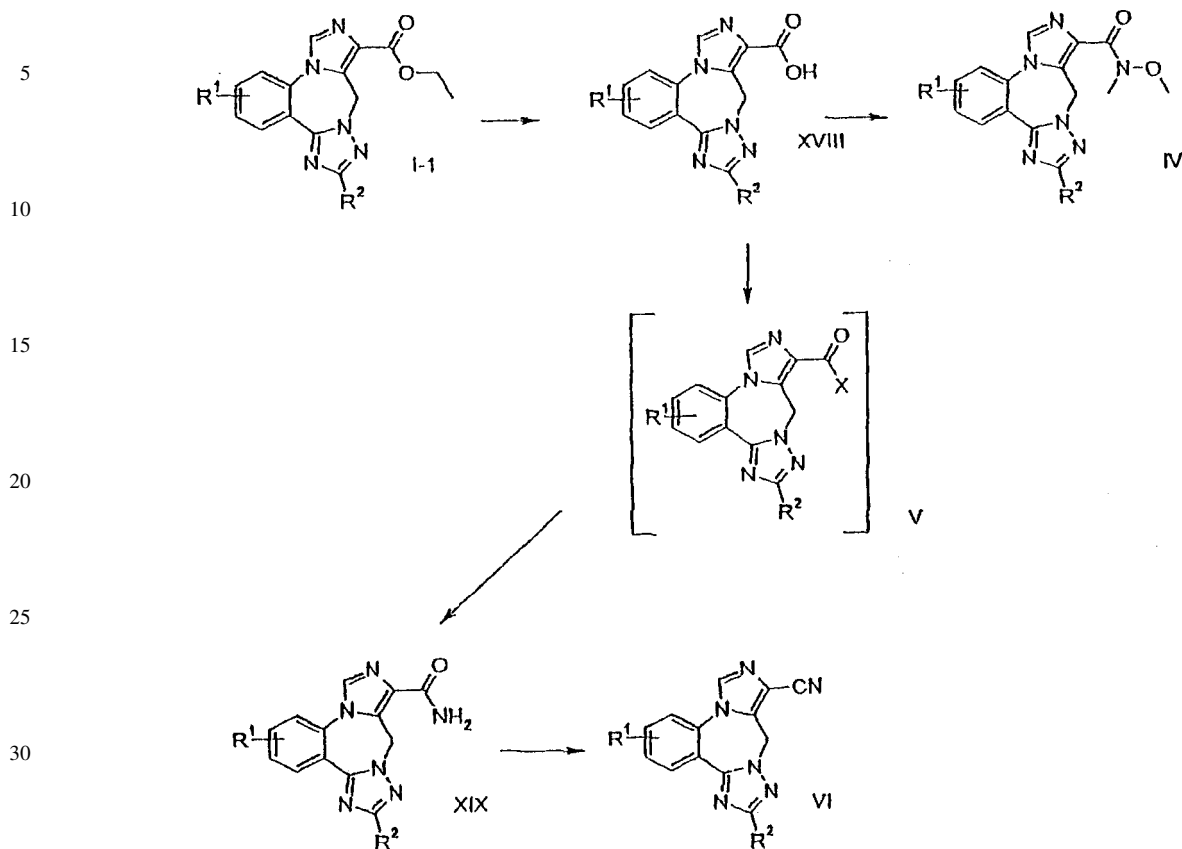
X = halógeno (Cl) o -OP(O)(OPh)₂

De conformidad con el esquema de reacción 3, un compuesto de la fórmula II es tratado con un agente de activación en la presencia de una base a una temperatura elevada, por ejemplo cloruro de óxido de fósforo en tolueno o cloroformo en presencia de N,N-dimetil-p-toluidina, para obtener un compuesto de la fórmula III que es aislado de manera convencional o es utilizado directamente en el siguiente paso de reacción. Finalmente, es obtenido un compuesto de la fórmula I-1 por la reacción de III con una mezcla de una solución enfriada de diisopropilamida de litio o de hexametildisilacida de litio en THF y etil éster del ácido (E)-(dimetilamino-metilenamino)-acético o con una mezcla de una solución enfriada de isocianoacetato de etilo en THF y tert-butoxida de potasio o hidruro de sodio.

(Tabla pasa a página siguiente)

ES 2 312 022 T3

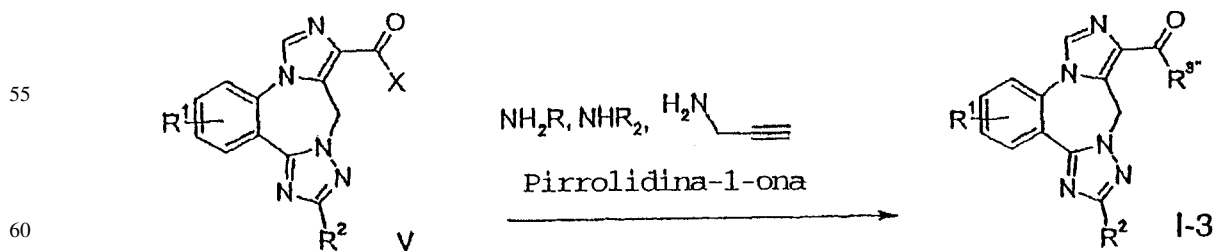
Esquema de reacción 4



en donde X es halógeno y las otras definiciones son como se ha descrito anteriormente.

De conformidad con el esquema de reacción 4, un éster carboxílico de la fórmula I-1 es saponificado con un ácido carboxílico correspondiente de la fórmula XVIII, el cual puede ser tratado con un reactivo de activación, por ejemplo 1-(3-dimetilaminopropil)-3-clorhidrato de etilcarbodiimida, en la presencia de N,O-clorhidrato de dimetilhidroxilamina y una base, por ejemplo N-metilmorfolina, en una mezcla de solvente de diclorometano y DMF a temperatura ambiente para producir un compuesto de la fórmula IV. Además, la activación de un ácido carboxílico de la fórmula XVIII seguido por el tratamiento con aminohidróxido para obtener la amida carboxílica de la fórmula XIX. La Reacción de XIX con reactivos apropiados, por ejemplo piridina y anhídrido trifluoroacético, en un solvente apropiado, por ejemplo dioxano o similares, conduce a los compuestos-ciano correspondientes de la fórmula VI, y de conformidad con el esquema 7, los compuestos de la fórmula VI pueden ser tratados con un reactivo Grignard apropiado, por ejemplo cloruro de metilmagnesio, en un solvente apropiado, por ejemplo THF, a temperatura ambiente o elevada produciendo cetonas de la fórmula general I-2.

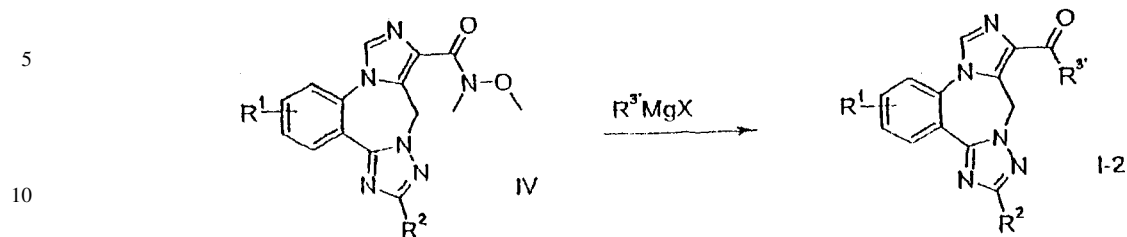
Esquema de reacción 5



en donde X es halógeno y $\text{R}^{3'}$ es $-\text{NHR}$, $-\text{NR}_2$, en donde R_2 puede ser igual o diferente, o es $-\text{NHCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, o pirrolidina-1-ona, y R y R^1 y R^2 como se ha descrito anteriormente. Las amidas de la fórmula general I-3 pueden ser obtenidas por la activación de un ácido carboxílico de la fórmula II seguido por la reacción con una mina, por ejemplo bencilamina, en un solvente apropiado, por ejemplo DMF o similares a temperatura ambiente o elevada.

ES 2 312 022 T3

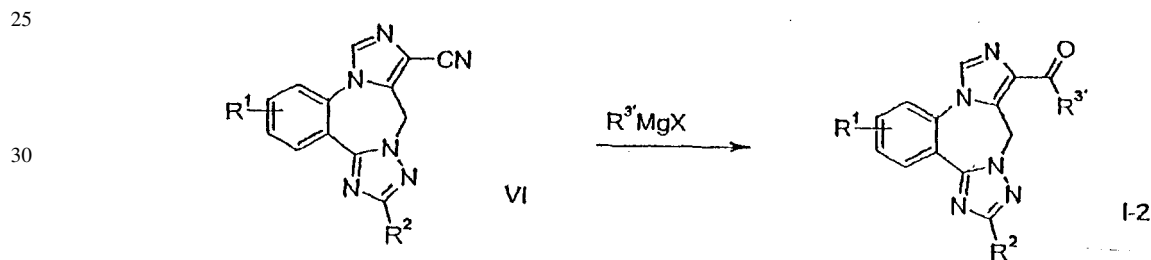
Esquema de reacción 6



15 en donde R^1 y R^2 como se ha descrito anteriormente y R^3 es un alquilo C_{1-7} , cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -aril, opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-7} o halógeno, el heteroarilo y R^1 y R^2 son como se ha descrito anteriormente.

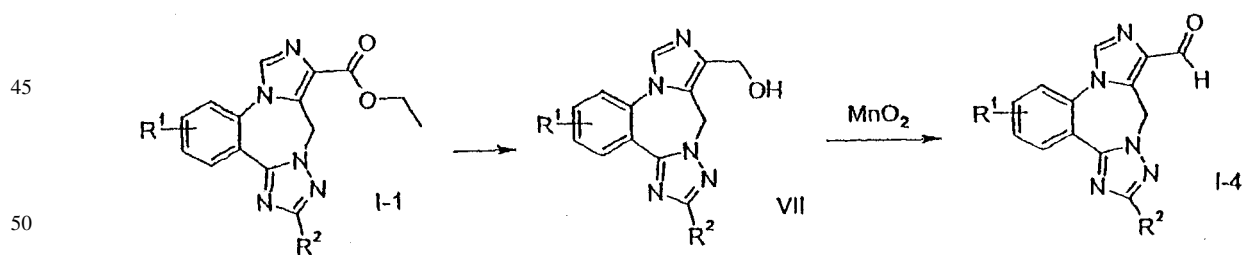
20 Una amida de la fórmula IV puede ser transformada en una cetona correspondiente de la fórmula general I-2 por la reacción con un reactivo de Grignard apropiado, por ejemplo cloruro de metilmagnesio, en un solvente apropiado, por ejemplo THF, a temperatura ambiente o elevada.

Esquema de reacción 7



35 en donde R^1 y R^2 son como se describe anteriormente y R^3 es un alquilo C_{1-7} , cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -aril, opcionalmente sustituido por un alquilo C_{1-7} o halógeno, heteroarilo y R^1 y R^2 son como se ha descrito anteriormente.

Esquema de reacción 8



55 De conformidad con el esquema de reacción 8, un compuesto de la fórmula I-1 es calentado con un agente reductor, por ejemplo litioborohidruro o similares, en un solvente apropiado, por ejemplo tetrahidrofurano o similares, para obtener un alcohol de la fórmula VII el cual es oxidado por un tratamiento con óxido de manganeso (IV) en diclorometano a temperatura ambiente para obtener un aldehído de la fórmula general I-4.

60 De acuerdo a lo mencionado antes, los compuestos de la fórmula I y sus sales farmacéuticamente útiles poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención son ligandos para los receptores GABA A que contienen la subunidad $\alpha 5$ y son por lo tanto útiles en la terapia donde se requiere un incremento en la cognición.

65 Los compuestos fueron investigados de conformidad con la prueba proporcionada a continuación.

ES 2 312 022 T3

Preparación de membrana y ensayo de enlazamiento

La afinidad de los compuestos en los subtipos de receptor GABA A fueron medidos por competencia para el [³H] flumacénil (85 Ci/mmol; Roche) que enlaza a las células HEK293 que expresan receptores de rata (transfectados establemente) o de humanos (transfectados transitoriamente) 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 suspendieron pellas de células en el tampón Krebs-tris (4,8 mM de KCl, 1,2 mM de CaCl₂, 1,2 mM de MgCl₂, 120 mM de NaCl, 15 mM de Tris; pH 7,5; tampón de ensayo de enlazamiento), homogeneizado por polytron durante unos 20 segundos en hielo y centrifugado por 60 minutos a 4°C (50000 g; Solvall, rotor:SM24 = 20.000 rpm). Las pellas de células se volvieron a suspender en el tampón Krebs-tris y fueron homogeneizadas por polytron durante unos 15 segundos en hielo. Se midió la proteína (método Bradford, Bio-Rad) y fueron preparadas y almacenadas como alícuotas de 1 ml a -80°C.

Los ensayos de enlazamiento por Radioligandos se llevaron a cabo en un volumen de 200 μ L (placas de 96-pozos) que contenían 100 μ L de membranas celulares, [³H]flumacénil a 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 de la prueba en el intervalo de 10^{-10} - 3×10^{-6} M. No se definió un enlazamiento específico por 10^{-5} M de diacepam y típicamente representó menos de 5% de enlazamiento total. Los ensayos fueron incubados a un equilibrio por 1 hora a 4°C y se cosecharon sobre uni-filtros GF/C (Packard) por filtración con el uso de un equipo de cosecha Packard y se lavó con un amortiguador de lavado enfriado por hielo (50 mM de Tris; pH 7,5). Después de secarse, se detectó radiactividad en lo retenido-en-el-filtro por recuento de centelleo líquido. Los valores Ki fueron calculados con el uso del programa computacional Excel-Fit (Microsoft) y son el promedio de dos determinaciones.

Los compuestos de los ejemplos anexos fueron probados en el ensayo anteriormente descrito, y se encontró que todos poseían un valor Ki para el desplazamiento del [³H]flumacénil de las subunidades $\alpha 5$ del receptor GABA A de rata de 100 nM o menos. En una modalidad preferida los compuestos de la invención son selectivos en enlazamiento para la subunidad $\alpha 5$ relacionada con la subunidad $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.

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

Ejemplo N°	Ki [nM] h α 1	Ki [nM] h α 2	Ki [nM] h α 3	Ki [nM] h α 5
1	313,9	183,1	232,7	104,1
2	6,2	3,4	3,9	2,2
3	2,8	2,0	1,8	1,2
4	45,6	60,0	55,9	16,4
5	32,2	28,1	22,4	2,7
6	14,5	18,0	19,9	2,2
9	12,3	12,3	9,0	5,8
10	242,1	67,8	64,9	67,8
12	1,7	0,9	0,7	0,6
14	0,9	1,7	0,9	0,2
19	3,4	1,1	1,4	0,7
21	223,4	134,1	71,9	5,9

ES 2 312 022 T3

Ejemplo N°	Ki [nM] hα1	Ki [nM] hα2	Ki [nM] hα3	Ki [nM] hαs
23	1,9	3,8	1,8	0,3
24	10,6	4,4	6,4	0,6
25	20,3	28,5	18,8	1,4
26	86,1	106,4	72,7	3,4
31	243,2	260,8	172,6	8,3
33	108,6	159,8	132,7	3,8
38	3,1	7,3	5,7	1,2
39	11,4	73,5	39,7	6,4
41	9,7	24,8	17,7	5,1
42	6,5	8,6	4,9	2,0
43	5,3	22,0	14,4	2,6
44	20,3	26,0	12,4	6,9

Los compuestos de la fórmula I así como sus sales de adición de ácido farmacéuticamente útiles pueden ser utilizadas como medicamentos, por ejemplo en la forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, por ejemplo bajo la forma de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, cápsulas de gelatina blanda y dura, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración puede, sin embargo, también ser efectuada en forma rectal, por ejemplo bajo la forma de supositorios, o en forma parenteral, por ejemplo en la forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente útiles se pueden procesar con excipientes farmacéuticamente inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas y cápsulas de gelatina dura. La lactosa, el almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales se pueden utilizar como tales excipientes, por ejemplo para los comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los excipientes apropiados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos.

Los excipientes apropiados para la manufactura de soluciones y de jarabes son, por ejemplo agua, polioles, sacarosa, azúcar invertida y glucosa.

Los excipientes apropiados para soluciones inyectables son, por ejemplo agua, alcoholes, polioles, glicerol y aceites vegetales.

Los excipientes apropiados para supositorios son, por ejemplo aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semi-líquidos o líquidos.

Por otra parte, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes de humectación, emulgentes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, amortiguadores, agentes para enmascarar o antioxidantes. También pueden contener aún otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar en intervalo bastante amplio y, por supuesto, se ajustará a los requerimientos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de una administración oral una dosificación diaria de aproximadamente de 10 a 1.000 mg por persona de un compuesto de la fórmula general I deberá ser apropiada, sin embargo el límite superior anterior también puede ser excedido cuando sea necesario.

ES 2 312 022 T3

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención. Todas las temperaturas son proporcionadas en grados Celsius.

Ejemplo A

5

Se preparan de modo usual comprimidos de la siguiente composición:

	mg/tableta
10 Sustancia activa	5
Lactosa	45
15 Almidón de maíz	15
Celulosa microcristalina	34
20 Estearato de magnesio	1
Peso del comprimido	100

25

Ejemplo B

Se preparan cápsulas de la siguiente composición:

30

	mg/cápsula
Sustancia activa	10
35 Lactosa	155
Almidón de maíz	30
40 Talco	5
Peso de cápsula llena	200

45

La sustancia activa, la lactosa y el almidón de maíz, en primer lugar se mezclan en un mezclador y después en una máquina desmenuzadora. La mezcla se devuelve al mezclador, el talco es agregado a la misma y se mezcla a fondo. La mezcla es llenada por una máquina en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo C

Se preparan supositorios de la siguiente composición:

55

	mg/supositorio
Sustancia activa	15
60 Masa de supositorio	1.285
Total	1.300

65

La masa del supositorio es fundida en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. Después, la sustancia activa finalmente pulverizada es agregada al mismo y se agita hasta que se ha dispersado completamente. La mezcla se vierte en moldes de supositorio de tamaño apropiado, se dejan enfriar, luego los supositorios son retirados de los moldes y se empaquetan individualmente en láminas de papel encerado o de metal.

ES 2 312 022 T3

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención.

Ejemplo 1

5 *1-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]etanona*

A una solución de 10 ciano-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina¹ (2,07 g, 7,78 mmol) en THF (100 ml) se agregó bromuro de metilmagnesio a temperatura ambiente (3 N en Et₂O, 39,0 ml, 13,0 mmol) durante un período de 5 min. La solución pardo claro resultante fue agitada por otras 2 horas. La mezcla
10 fue vertida cuidadosamente en HCl acuoso (1N, 200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con agua (250 ml) y salmuera (250 ml), secadas con sulfato de sodio y se concentraron. La purificación del residuo por medio cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:metanol = 20:80:0 a 0:90:10) produjo el compuesto del título (303 mg, 14%) como un sólido blanco. MS: m/e = 282,4 (M-H⁻).

15 Ejemplo 2

1-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-propan-1-ona

20 a) *Metoxi-metil-amida del ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico*

Una mezcla de ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (20,74 g, 72,7 mmol), N-O-clorhidrato de dimetilhidroxilamina (11,35 g, 116,3 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-clorhidrato de etilcarbodiimida (16,72 g, 87,24 mmol), N-metilmorfolina (12,78 ml, 116,3 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (300 mg, 3,23 mmol) en una mezcla de THF (200 ml) y DMF (40 ml) fue agitada a temperatura ambiente por 18 horas. El diclorometano fue destilado y se agregó agua helada (200 ml). La suspensión resultante fue agitada por 15 minutos, filtrada y lavada con agua (100 ml). El secado produjo el compuesto base (11,46 g, 48%) como un sólido blanco. MS: m/e = 329,1 (M+H⁺).

30 b) *1-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-propan-1-ona*

A una solución de metoxi-metil-amida del ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (500 mg, 1,52 mmol) en THF (20 ml) se agregó a 7-70°C de bromuro etil magnesio (3M en THF, 1,52 ml, 4,57 mmol). El bao de hielo seco fue retirado y la mezcla de reacción fue agitada por 2 horas. Después de enfriarse hasta -70°C fue agregado bromuro de etil magnesio (3M en THF, 1,52 ml, 4,57 mmol) y la mezcla fue agitada por otras 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla enfriada a 0°C y se agregó HCl acuoso (1N, 10 ml) por goteo. Se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y Na₂CO₃ acuoso (sat.). La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas fueron enjuagadas con Na₂CO₃ acuoso (sat.). Mediante el secado por sulfato de sodio
40 y la purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo/diclorometano = 60:20:20 a 30:50:20) produjo el compuesto del título (200 mg, 44%) como un sólido blanco. MS: m/e = 298,2 (M+H⁺).

45 Ejemplo 3

Ciclopropil-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-metanona

a) *3-fluoro-10-hidroximetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina*

A una suspensión de etil 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato¹ (9,24 g, 29,5 mmol) en THF (300 ml) se agregó borohidruro de litio (811 mg, 35,4 mmol) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 8 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se acidificó a un pH=2 al agregar HCl acuoso (1 N). El solvente fue evaporado y el residuo fue tomado en NH₄OH acuoso (concent., 100 ml). El sólido resultante fue filtrado, enjuagado con agua (3 x 10 ml) y secado (60°C, vacío) produciendo el compuesto del título (6,53 g, 83%) como un sólido blanco. MS: m/e = 272,2 (M+H⁺).

b) *3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carbaldehído*

A una suspensión de 3-fluoro-10-hidroximetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (6,00 g, 22,1 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0°C se agregó bicarbonato de sodio (5,58 g, 66,4 mmol) y periodinano de Dess-Martin (14,5 g, 33,2 mmol). Después de agitarlo a esta temperatura por 35 minutos se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó por 1,5 horas más. El heptano (300 ml) y el diclorometano (100 ml) fueron agregados y la suspensión naranja fue agitada por 2 horas adicionales. Después de una filtración a través de Hyflo[®] se lavó cuidadosamente con diclorometano y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, acetato de etilo: metanol = 19:1) produjo el compuesto del título (5,12 g, 86% y se secó en vacío produciendo el compuesto del
65 título (208 mg, 35%) como un sólido blanco-mate. MS: m/e = 270,3 (M+H⁺).

ES 2 312 022 T3

c) *Ciclopropil-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-metanol*

A una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio preparada recientemente (0,91 M en THF, 35 ml, 31,9 mmol) se agregó por goteo a 35°C una solución de 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carbaldehído (3,00 g, 11,14 mmol) en THF (90 ml). La mezcla de reacción fue agitada por 6 horas a 40°C y por 10 horas a temperatura ambiente. Se agregó NH₄Cl acuoso (10%, 2 ml) y la agitación fue continuada por 15 minutos. La suspensión resultante fue concentrada y el residuo se suspendió en una mezcla de agua y diclorometano, se filtró por Dicalit y el sólido fue enjuagado con agua y diclorometano. La capa orgánica fue enjuagada con cloruro de sodio acuoso (sat.) y se secó por sulfato de sodio. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, diclorometano: metanol = 9:1) produjo el compuesto del título (1,60 g, 46%) como un sólido cristalino blanco. MS: m/e = 312,1 (M+H)⁺.

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

A una solución de ciclopropil-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-metanol (500 mg, 1,61 mmol) en diclorometano (100 ml) se agregó óxido manganeso (IV) (5,00 g, 57,5 mmol). La mezcla de reacción fue agitada por 3 horas a temperatura ambiente antes de filtrarse sobre Dicalit, se enjuagó con diclorometano y se secó con sulfato de magnesio. La recristalización del residuo de acetato etilo produjo el compuesto del título (200 mg, 40%) como sólido cristalino blanco. MS: m/e = 310,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

1-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-4-fenil-butan-1-ona

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 3c) el 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carbaldehído (1,50 g, 5,57 mmol), con el uso de 3-fenil solución de bromuro de propilmagnesio preparado recientemente (0,68 M en THF, 25 ml, 17,1 mmol) en lugar de la solución de bromuro de ciclopropilmagnesio, fue convertido a 1-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-4-fenil-butan-1-ol (500 mg, 23%) el cual fue obtenido como una espuma amarilla clara y utilizado directamente en el siguiente paso de reacción.

De acuerdo con lo descrito para el ejemplo 3d) el Ciclopropil-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-4-fenil-butan-1-ol (800 mg, 2,05 mmol) en lugar de ciclopropil-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-metanol fue convertido al compuesto del título (400 g, 50%) el cual fue obtenido como un sólido cristalino blanco. MS: m/e = 388,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

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

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

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 3c) el 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carbaldehído (2,00 g, 7,00 mmol) en lugar de 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carbaldehído, con el uso de una solución de bromuro de etilmagnesio preparada recientemente (1,05 M en THF, 20 ml, 21,0 mmol) en lugar de la solución de bromuro de ciclopropilmagnesio, fue convertido al compuesto del título (1,30 g, 59%) el cual fue obtenido como una espuma amarilla clara. MS: m/e = 316,0 [M+H]⁺.

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

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 3d) el 1-[3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-propan-1-ol (1,30 g, 4,12 mmol) en lugar de ciclopropil-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-metanol fue convertido al compuesto del título (1,05 g, 81%) el cual fue obtenido como un sólido cristalino blanco-mate. MS: m/e = 314,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 6

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

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

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 3c) el 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carbaldehído (3,50 g, 12,3 mmol) en lugar de 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carbaldehído fue convertido al compuesto del título (2,70 g, 67%) el cual fue obtenido como un sólido cristalino blanco. MS: m/e = 328,9 [M+H]⁺.

ES 2 312 022 T3

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

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 3d) ciclopropil-[3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-metanol (2,00 g, 6,10 mmol) en lugar de ciclopropil-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-metanol fue convertido al compuesto del título (1,50 g, 76%) el cual fue obtenido como un sólido cristalino blanco. MS: m/e = 326,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 7

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

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

Una mezcla de 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (cp. Ejemplo 21) (7,08 g, 18,9 mmol), NaOH 1N (76 ml, 76 mmol) en etanol (70 ml) fue agitada por 18 horas a temperatura ambiente. El solvente fue destilado (55 mar, 45°C) y la suspensión pardo clara fue ajustada con HCl acuoso (1 N, 85 ml) a un pH = 1,5 a 0°C. La suspensión fue agitada por 1 hora a 0°C, se filtró y se enjuagó dos veces con agua (total 50 ml). El sólido fue secado en vacío a 60°C produciendo el compuesto del título (6,65 g, 99%) como un sólido pardo claro. MS: m/e = 346,0/348,2 [M+H]⁺.

b) *Metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico*

A una mezcla de ácido 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (4,9 g, 14,2 mmol), N,O-hidrocloruro de dimetilhidroxilamina (2,21 g, 22,7 mmol), N-metilmorfolina (2,3 ml, 22 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (170 mg, 1,4 mmol) en diclorometano (100 ml) y DMF (10 ml) se agregó a 0°C 1-(3-dimetilaminopropil)-3-hidrocloruro de etilcarbodiimida (3,26 g, 17,0 mmol). La mezcla de reacción fue agitada por 18 horas a temperatura ambiente. El diclorometano fue destilado y se agregó agua enfriada con hielo (100 ml) al residuo. La suspensión resultante fue agitada por 15 minutos, se filtró y enjuagó con agua (50 ml). El sólido fue secado en vacío produciendo el compuesto del título (5,06 g, 92%) como un sólido blanco-mate. MS: m/e = 389,0/391,0 [M+H]⁺.

c) *1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-propan-1-ona*

A una suspensión de metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (500 mg, 1,29 mmol) en THF (20 ml) se agregó una solución de bromuro de etilmagnesio (3 en THF, 2,6 ml, 7,8 mmol) a -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada en un bao de hielo seco en descongelación por 3 horas. Se enfrió hasta 0°C y se agregó por goteo HCl acuoso (1 N, 15 ml). La mezcla resultante fue agitada por 5 minutos a temperatura ambiente antes de ser diluida con diclorometano (20 ml) y Na₂CO₃ acuoso (sat., 20 ml). La capa acuosa fue extraída con diclorometano (20 ml) y las capas orgánicas combinadas fueron secadas por sulfato de sodio. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, heptano: acetato de etilo-diclorometano = 60:20:20 a 30:50:20) produjo el compuesto del título (91 mg, 20%) como un sólido blanco. MS: m/e = 358,1/360,0 (M+H)⁺:

Ejemplo 8

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

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 7c) la metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (500 mg, 1,29 mmol), con el uso de una solución de bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M en THF, 7,7 ml, 3,85 mmol) en lugar de la solución de bromuro de etilmagnesio, fue convertida al compuesto del título (294 mg, 62%) el cual fue obtenido como un sólido blanco. MS: m/e = 370,0/372,1 [M+H]⁺.

Ejemplo 9

1-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]carbonil]-2-pirrolidinona

Una mezcla de ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (2,00 g, 7,01 mmol) y cloruro de tionilo (1,53 ml, 21,0 mmol) en benceno (20 ml) fue agitada por 2 horas a reflujo. Se agregó cloruro de tionilo adicional (1,50 ml, 20,6 mmol) y la agitación continuó por otras 2 horas a esa temperatura. La solución clara resultante fue concentrada, el residuo se disolvió en THF (60 ml) y se agregó por goteo a una solución de N-trimetilsilil-pirrolidina-2-ona (1,13 g, 7,18 mmol) en THF (20 ml) a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada por 1 hora a temperatura ambiente y por 1,5 horas a 70°C. El solvente se destiló y el residuo se disolvió en diclorometano, se enjuagó con NaHCO₃ acuoso (sat.) y agua y fue secado en sulfato de sodio. La recristalización del metanol produjo el compuesto del título (600 mg, 24%) como un sólido cristalino blanco. MS: m/e = 353,1 (M+H)⁺:

ES 2 312 022 T3

Ejemplo 10

Prop-2-inilamida del ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico

5 A una suspensión de ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (500 mg, 1,75 mmol) en DMF (10 ml) se agregó 1,1'-carbonil-diimidazole (426 mg, 2,63 mmol). La mezcla de reacción fue agitada por 6 horas a 80°C. Después de un enfriamiento a temperatura ambiente se agregó propargilamina (300 µL, 4,28 mmol) y la agitación se continuó por 16 horas a esta temperatura. La mezcla fue diluida con agua (30 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas
10 con sulfato de sodio. La recristalización del acetato de etilo produjo el compuesto del título (72 mg, 0,22 mmol) como un sólido blanco. MS: m/e) 323,3 [M+H⁺].

Ejemplo 11

15 *Bencilamida del ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico*

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 10, el ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (500 mg, 1,75 mmol), con el uso de bencilamina en lugar de propargilamina, fue convertido
20 al compuesto del título (540 mg, 82%) el cual fue obtenido como un sólido blanco. MS: m/e = 373,3 [M+H⁺].

Ejemplo 12

25 *3-ciclopropil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo*

Una suspensión de 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (ejemplo 23) (200 mg, 0,53 mmol) en THF (10 ml) fue calentada hasta 65°C. A la solución resultante fueron agregados tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (31 mg, 0,03 mmol) y solución de bromuro de ciclopropilcinc (0,38 M en THF, 3,5 ml, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada por 1 hora a 65°C. Se diluyó con agua (5 ml) y se acidificó a un
30 pH = 1 con HCl acuoso (1 N). El THF se destiló, se agregó tolueno (5 ml) y la mezcla se agitó por 30 minutos a temperatura ambiente antes de ser filtrada y enjuagada con agua. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, heptano_ acetato de etilo:diclorometano = 60:20:20 a 30:50:20) produjo el compuesto del título (61 mg, 37%) como un sólido blanco. MS: m/e = 336,3 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 13

40 *3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo*

a) *3-bromo-2-metil-6H-[1,5-c]quinazolina-5-ona*

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23b) el etil éster del ácido 4-bromo-2-ciano-fenil)-carbámico (30,0 g, 111 mmol), con el uso de hidrácida de ácido acético en lugar de formilhidracina, fue convertido al compuesto del título
45 (28,5 g, 91%) el cual fue obtenido como un sólido blanco-mate. MS: m/e = 277,0/279,1 [M-H]⁻.

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

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23c) el 9-bromo-2-metil-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolina-5-ona (28,5 g, 102 mmol), en lugar de 9-bromo-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolina-5-ona, fue convertido al compuesto del título
50 (25,5 g, 99%) el cual fue obtenido como un sólido blanco-mate. MS: m/e) 251,0/253,1 [M-H]⁻.

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

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23d) el 4-bromo-2-(5-metil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina (24,9 g, 98,3 mmol), en lugar de 4-bromo-2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina, fue convertido al compuesto del título
55 (17,0 g, 59%) el cual fue obtenido como un sólido blanco-mate. MS: m/e = 291,0/293,2 [M-H]⁻.

d) *3-bromo-6-metil-0H-imidazol[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo*

60

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23e) el 9-bromo-2-metil-6H-1,3,3a,6-tetraazabenz[e]azuleno-5-ona (16,8 g, 57,3 mmol) en lugar de 9-bromo-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-ona fue convertido al compuesto del título
(14,7 g, 66%) el cual fue obtenido como un sólido blanco-mate. MS: m/e = 388,2/390,1 [M+H]⁺.

65

ES 2 312 022 T3

Ejemplo 14

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

5 a) *Ácido 3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico*

A una solución de 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (200 mg, 0,64 mmol) en DMSO (2 ml) e agregó metóxido de sodio (103 mg, 1,92 mmol). La mezcla de reacción fue agitada por 18 horas a 60°C y por 24 horas a 150°C. Se agregó metóxido de sodio adicional (103 mg, 1,92 mmol) y la agitación fue continuada por 24 horas más a 150°C. La mezcla fue vertida sobre hielo (30 g), se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera. El secado por sulfato de sodio produjo el compuesto del título (100 mg, 53%) como un sólido pardo claro. MS: m/e = 296,3 [M+H]⁺.

15 b) *3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo*

A una suspensión de ácido 3-metoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (81 mg, 0,27 mmol) en etanol (10 ml) se agregó ácido sulfúrico (73 ml, 1,36 mmol) y la mezcla fue agitada por 48 horas a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se concentró, se agregó Na₂CO₃ acuoso (sat., 10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Fue secado por sulfato de sodio y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se agregó heptano (5 ml). El sólido resultante fue filtrado. La recristalización del acetato de etilo:heptano (1:1) produjo el compuesto del título (21 mg, 24%) como un sólido blanco. MS: m/e = 326,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 15

25 *3-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo*

a) *Etil éster del ácido 4-cloro-2-ciano-fenil)-carbámico*

30 De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23a) 2-amino-5-clorobenzonitrilo (33,4 g, 219 mmol), en lugar del 2-amino-5-bromobenzonitrilo, fue convertido al compuesto del título (46,9 g, 95% el cual fue obtenido como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 242,3 [M+NH₄]⁺.

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

35 De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23b) el etil éster del ácido 4-cloro-2-ciano-fenil-carbámico (10,0 g, 44,5 mmol), en lugar de etil éster del ácido 4-bromo-2-ciano-fenil)-carbámico, con el uso de hidracida de ácido acético en lugar de formilhidrazina, fue convertido al compuesto del título (9,81 g, 94%) el cual fue obtenido como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 234,9 [M]⁺.

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

40 De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23c) el 9-cloro-2-metil-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolina-5-ona (9,67 g, 41,2 mmol), en lugar de 9-bromo-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolina-5-ona, fue convertido al compuesto del título (6,57 g, 76%) el cual fue obtenido como un sólido blanco-mate. MS: m/e = 209,0 [M+H]⁺.

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

50 De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23d) el 4-cloro-2-(5-metil-2H-[1,2,4]tirazol-3-il)-fenilamina (9,44 g, 30,9 mmol), en lugar de 4-bromo-2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina, fue convertido al compuesto del título (4,83 g, 63%) el cual fue obtenido como un sólido blanco. MS: 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*

55 De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23e) el 9-cloro-2-metil-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-ona (2,49 g, 10,0 mmol) en lugar de 9-bromo-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona fue convertido al compuesto del título (1,19 g, 35%) el cual fue obtenido como un sólido pardo claro. MS: m/e = 344,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 16

60 *3-cloro-6-(4-fluorofenil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo*

a) *9-cloro-2-(4-fluorofenil)-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolina-5-ona*

65 De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23b) el etil éster del ácido 4-cloro-2-ciano-fenil-carbámico (5,00 g, 22,3 mmol), en lugar de etil éster del ácido 4-bromo-2-ciano-fenil-carbámico, con el uso de 4-fluorbenzidracida en lugar de formilhidracina, fue convertido al compuesto del título (6,90 g, 98%) el cual fue obtenido como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 315,1 [M+H]⁺.

ES 2 312 022 T3

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

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23c) el 9-cloro-2-(4-fluorofenil)-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolina-5-ona (6,82 g, 21,7 mmol), en lugar de 9-bromo-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolina-5-ona, fue convertido al compuesto del título (3,98 g, 64%) el cual fue obtenido como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 289,0 [M+H]⁺.

c) 9-cloro-2-(4-fluorofenil)-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-ona

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23d) el 4-cloro-2-(5-(4-fluorofenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil-amina (3,91 g, 13,6 mmol), en lugar de 4-bromo-2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina, fue convertido al compuesto del título (2,97 g, 67%) el cual fue obtenido como un sólido blanco-mate. MS: m/e = 329,0 [M+H]⁺.

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

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23e) el 9-cloro-2-(4-fluorofenil)-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-ona (2,86 g, 8,69 mmol) en lugar de 9-bromo-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-ona fue convertido al compuesto del título (63 mg, 1,7%) el cual fue obtenido como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 424,1 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 17

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

a) 9-cloro-2-(3,4-dimetoxifenil)-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolina-5-ona

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23b) el etil éster del ácido 4-cloro-2-ciano-fenil-carbámico (5,00 g, 22,3 mmol), en lugar de etil éster del ácido 4-bromo-2-ciano-fenil-carbámico, con el uso de 3,4-dimetoxi-benzhidrazida en lugar de formilhidrazina, fue convertido al compuesto del título (7,55 g, 95%) el cual fue obtenido como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 375,4 [M-H]⁻.

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

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23c) 9-cloro-2-(3,4-dimetoxifenil)-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolina-5-ona (7,37 g, 20,7 mmol), en lugar de 9-bromo-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolina-5-ona, fue convertido al compuesto del título (6,24 g, 91%) el cual fue obtenido como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 331,2 [M+H]⁺.

c) 9-cloro-2-(3,4-dimetoxifenil)-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-ona

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23d) el 4-cloro-2-[5-(3,4-dimetoxifenil)-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina (6,18 g, 18,7 mmol), en lugar de 4-bromo-2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina, fue convertido al compuesto del título (5,06 g, 73%) el cual fue obtenido como un sólido blanco-mate. MS: m/e = 371,0 [M+H]⁺.

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

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23e) el 9-cloro-2-(3,4-dimetoxifenil)-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-ona (3,71 g, 10,0 mmol) en lugar de 9-bromo-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-ona fue convertido al compuesto del título (2,24 g, 48%) el cual fue obtenido como un sólido pardo claro. MS: m/e = 466,2 [M+H]⁺.

50 Ejemplo 18

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

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

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23e) la 9-amino-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-ona (8,60 g, 40,0 mmol), en lugar de 9-bromo-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-ona, fue convertido al compuesto del título el cual fue obtenido como un sólido blanco. MS: m/e = 311,2 [M+H]⁺.

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

A una solución de 3-amino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato (310 mg, 1,00 mmol) en piridina (30 ml) se agregó por goteo a 10°C anhídrido acético (0,50 ml, 5,29 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 24 horas. El sólido resultante fue filtrado y se enjuagó con tolueno. La recristalización del acetato de etilo proporcionó el compuesto del título (260 mg, 74%) como un sólido cristalino blanco. MS: m/e = 353,2 [M+H]⁺.

ES 2 312 022 T3

Ejemplo 19

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

5 a) *2-amino-5-trifluorometoxibenzonitrilo*

A una solución de 2-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina (15,1 g, 60,0 mmol) en N-metilpirrolidona (100 ml) se agregó cianuro de cobre (10,6 g, 118 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada por 6,5 horas a 163°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente se vertió sobre agua-helada (300 ml) y amoníaco acuoso (350 ml). El precipitado pardo resultante fue colectado por filtración, se lavó con agua (150 ml) y se disolvió en diclorometano (350 ml). El material insoluble fue extraído por filtración y el filtrado se lavó con salmuera (100 ml) y se secó con sulfato de sodio. La purificación por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = 95:5 a 25:75) produjo el compuesto del título (9,09 g, 76%) como un sólido marrón. MS: m/e = 405,1 [2M+H]⁺.

15 b) *Etil éster del ácido (2-ciano-4-trifluorometoxi-fenil)-carbámico*

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23a) el 2-amino-5-trifluorometoxibenzonitrilo (8,89 g, 44,0 mmol), en lugar de 2-amino-5-bromobenzonitrilo, fue convertido al compuesto del título (8,53 g, 71%) el cual fue obtenido como un sólido amarillo. MS: m/e = 275,2 [M+H]⁺.

20 c) *9-trifluorometoxi-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolina-5-ona*

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23b) el etil éster del ácido (2-ciano-4-trifluorometoxi-fenil)-carbámico (8,32 g, 30,3 mmol), en lugar de etil éster del ácido (4-bromo-2-ciano-fenil)-carbámico, fue convertido al compuesto del título (5,63 g, 69%) el cual fue obtenido como un sólido amarillo. MS: m/e = 271,2 [M+H]⁺.

d) *4-trifluorometoxi-2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenil-amina*

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23c) el 9-trifluorometoxi-6H-[1,2,4]triazolo[1,5,c]quinazolina-5-ona (5,51 g, 20,4 mmol), en lugar de 9-bromo-6H-[1,2,4]triazolo[1,5,c]quinazolina-5-ona, fue convertido al compuesto del título (3,22 g, 65%) el cual fue obtenido como un sólido pardo claro. MS: m/e = 245,2 [M+H]⁺.

e) *2-cloro-N-[2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-trifluoro-metoxi-fenil]-acetamida*

35 A una solución enfriada de 4-trifluorometoxi-2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina (3,00 g, 12,3 mmol) en ácido acético (62 ml) se agregó por goteo cloruro de cloroacetilo (1,96 ml, 24,6 mmol). La suspensión pardo claro resultante fue agitada por 20 horas a temperatura ambiente y entonces fue vertida en agua (246 ml) y se agitó por 3 horas más. El precipitado fue filtrado y se lavó con agua. Al secarlo en vacío produjo el compuesto del título (3,22 g, 82%) como un sólido blanco-mate. MS: m/e = 323,1 [M+H]⁺.

40 f) *9-trifluorometoxi-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-ona*

A una solución de 2-cloro-N-[2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-4-trifluorometoxi-fenil]-acetamida (3,15 g, 9,82 mmol) en dioxano (100 ml) se agregó hidróxido de sodio acuoso (32%, 2,18 ml, 23,6 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada por 19 horas a temperatura ambiente. Se vertió sobre cloruro de amonio acuoso (1M, 50 ml) y el solvente orgánico fue extraído por destilación. La suspensión resultante fue filtrada y el sólido fue enjuagado con agua enfriada-con-hielo (50 ml). El secado en vacío produjo el compuesto del título (682 mg, 24%) como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 285,0 [M+H]⁺.

50 g) *5-[1,2,4]triazol-1-il-9-trifluorometoxi-4H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azuleno*

55 A una solución de 1,2,4-triazole (1,00 g, 14,5 mmol) y N-etildiisopropilamina (2,64 ml, 15,4 mmol) en acetonitrilo (13 ml) se agregó por goteo oxiclورو de fósforo (0,40 ml, 4,40 mmol) a 0°C. La solución fue agitada por 2 horas a 0°C antes de agregar 5-[1,2,4]triazol-1-il-9-trifluorometoxi-4H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azuleno (625 mg, 2,20 mmol) y la agitación fue continuada por 20 horas a 90°C. La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente y se vertió sobre agua-con-hielo, se agitó por 15 minutos y se filtró. El enjuagado con agua y secado en vacío produjo el compuesto del título (357 mg, 48%) como un sólido marrón claro. MS: m/e = 336,2 [M+H]⁺.

60 h) *3-trifluorometoxi-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo*

65 A una solución de tert-butilato de potasio (156 mg, 1,39 mmol) en DMF (3,3 ml) se agregó por goteo etil isocianoacetato (177 mg, 14,9 mmol) por un período de minuto a -50°C. La mezcla de reacción fue agitada por 1 hora a esta temperatura antes de agregar 5-[1,2,4]triazol-1-il-9-trifluorometoxi-4H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azuleno (333 mg, 1 mmol) en una porción. Después de agitar por 30 minutos a -50°C, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente se agitó por 1,5 horas. Se agregó ácido acético (0,34 ml, 59,6 mmol) a 0°C y la mezcla fue agitada por 30 minutos más antes de ser vertida en agua-con-hielo y se filtró y enjuagó con agua. La purificación por cromatografía (SiO₂, heptano-acetato de etilo-diclorometano = 75:15:10 a 0:90:10) produjo el compuesto del título (72 mg, 19%) como un sólido blanco. MS: m/e = 380,1 [M+H]⁺.

ES 2 312 022 T3

Ejemplo 20

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

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

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 3a, el 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (cp. Ejemplo 23) (1,03 g, 2,76 mmol), en lugar de 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo, fue convertido al compuesto del título (652 mg, 71%) el cual fue obtenido como un sólido blanco. MS: m/e = 332,1/334,1 (M+H⁺).

b) *3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carbaldehído*

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 2a, el 3-bromo-10-hidroximetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (600 mg, 1,81 mmol), en lugar de 3-cloro-10-hidroximetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina, fue convertido al compuesto del título (208 mg, 35%) el cual fue obtenido como un sólido blanco: MS: m/e = 330,1/332,1 (M+H⁺).

Ejemplo 21

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

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

A una suspensión de 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato¹ de etilo (10,0 g, 30,3 mmol) en THF (400 ml) se agregó borohidruro de litio (800 mg, 34,9 mmol) y la mezcla de reacción fue calentada a reflujo por 7 horas. Después de un enfriamiento a temperatura ambiente, se acidificó a un pH = 2 al agregar HCl acuoso (1 N) y se diluyó con agua (50 ml). El solvente fue evaporado y el residuo fue tomado en NH₄OH acuoso (concent., 100 ml). Los sólidos resultantes fueron filtrados, se lavó con agua (3 x 10 ml) y se secó (60°C, vacío) produciendo el compuesto del título (4,01 g, 45,8%) como un sólido blanco. MS: m/e = 287,9 (M⁺).

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

A una solución de 3-cloro-10-hidroximetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (15,0 g, 52,1 mmol) en diclorometano (1,5 L) se agregó óxido de manganeso(IV) (177 g, 1,94 mmol) y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 24 horas. Se filtró sobre Dicalite, se lavó con diclorometano y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (700 ml) a 40°C y se agregó acetato de etilo (100 ml). El producto empezó a cristalizar. Después de enfriar el diclorometano fue evaporado y el sólido fue filtrado. El secado en vacío produjo el compuesto del título (11,8 g, 79,2%) como un sólido amarillo cristalino. MS: m/e = 286,1 (M+H⁺).

Ejemplo 22

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

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

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23b) el etil ester del ácido 4-cloro-2-ciano-fenil)-carbámico (5,00 g, 22,3 mmol), en lugar del etil ester del ácido 4-bromo-2-ciano-fenil)-carbámico, con el uso de benzhidracida en lugar de formilhidracina, fue convertido al compuesto del título (6,50 g, 98%) el cual fue obtenido como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 297,1 [M+H]⁺.

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

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23c) el 9-cloro-2-fenil-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolina-5-ona (6,34 g, 21,4 mmol), en lugar de 9-bromo-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolina-5-ona, fue convertido al compuesto del título (5,35 g, 92%) el cual fue obtenido como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 271,0 [M+H]⁺.

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

De acuerdo a lo descrito por ejemplo 23d) el 4-cloro-2-(5-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina (5,24 g, 19,3 mmol), en lugar de 4-bromo-2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina, fue convertido al compuesto del título (4,40 g, 73%) el cual fue obtenido como un sólido blanco. MS: 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*

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 23e) 9-cloro-2-fenil-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azuleno-5-ona (3,11 g, 10,0 mmol) en lugar de 9-bromo-6H-1,3,3a,6-tetraaza benzo[e]azuleno-5-ona fue convertida al compuesto del título (1,26 g, 31%) el cual fue obtenido como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 424,1 [M+NH₄]⁺.

ES 2 312 022 T3

Ejemplo 23

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

5 a) *Etil ester del ácido 4-bromo-2-ciano-fenil-carbámico*

Una suspensión de 2-amino-5-bromobenzonitrilo (58,5 g, 297 mmol) en cloroformato de etilo (141 ml, 1,48 mol) fue calentado a reflujo por 5 horas. El exceso de cloroformato de etilo (99 ml) se destiló y se agregó el tolueno (96 ml). Una adición lenta de ciclohexano (228 ml) indujo la cristalización. El sólido resultante fue colectado por filtración y se lavó con ciclohexano. El secado en vacío produjo el compuesto del título (54,3 g, 68%) como un sólido naranja. MS: m/e = 267,1/269,2 [M-H]⁻.

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

A una solución de etil éster del ácido 4-bromo-2-ciano-fenil-carbámico (40,4 g, 150 mmol) en NMP (170 ml) se agregó formilhidracina (10,0 g, 150 mmol). La mezcla resultante fue agitada por 1,5 horas a 160°C bajo un barrido de nitrógeno suave. Se enfrió por debajo de 100°C y se agregó agua (340 ml) lentamente. El lodo resultante se enfrió a 25°C y agitó por 15 min. El sólido fue recogido por filtración y lavó con agua y 2-propanol. El secado en vacío produjo el compuesto del título (32,4 g, 81%) como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 264,9/267,0 [M+H]⁺.

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

A una suspensión bien agitada de 9-bromo-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolina-5-ona (32,0 g, 171 mmol) en etilenglicol (146 ml) que fue calentada a 100°C, se agregó NaOH acuoso (32%, 22,4 ml, 241 mmol). La suspensión fue calentada a 140°C por 17,5 horas. La solución resultante fue enfriada a 27°C y el producto empezó a cristalizar. Se agregaron agua (146 ml) y 1-octanol (1,73 ml) y el pH de la suspensión se ajustó a 6,5 mediante una adición lenta de ácido acético glacial (14 ml). La suspensión resultante fue agitada por 30 minutos, el sólido fue recogido por filtración y se lavó con agua y 2-propanol. El secado en vacío produjo el compuesto del título (25,2 g, 87%) como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 239,0/241,1 [M+H]⁺.

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

Una solución de 4-bromo-2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-fenilamina (25,0 g, 105 mmol) en dioxano (870 ml) y piridina (10,0 ml) fue enfriada a 12°C. Una solución de cloruro de cloroacetilo (9,56 ml, 121 mmol) en dietileter (34,7 ml) se agregó por goteo por un período de 8 minutos. La mezcla fue agitada a 10°C-12°C por 75 minutos y tratado en 5 minutos con NaOH acuoso (2 N, 126 ml, 251 mmol). La mezcla fue agitada por 17,5 horas a temperatura ambiente. El pH con ello se disminuyó hasta aproximadamente un pH=9 y se ajustó a un pH=8 con HCl (3 N, 6 ml). Después de la evaporación el residuo fue agitado a 15°C por 30 minutos en agua (650 ml) y acetato de etilo (22 ml). Los cristales fueron filtrados, se enjuagaron con agua helada y se secó en vacío. La trituración en acetato de etilo (100 ml) produjo el compuesto del título (13,4 g, 46%) como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 279,0/281,0 [M+H]⁺.

40 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]azuleno-5-ona (10,7 g, 38,5 mmol) en cloroformo (270 ml, se filtró por Alox basic) se agregó N,N-dimetil-p-toluidina (13,9 ml, 96,1 mmol) y oxiclóruo de fósforo (5,28 ml, 57,7 mmol). La mezcla fue agitada por 22 horas a reflujo, después se enfrió a 30°C y se vertió en NaHCO₃ acuoso (10%, 575 ml). Después de la extracción con cloroformo (50 ml) las capas orgánicas fueron secadas por sulfato de sodio y concentradas.

50 Entretanto el tert-butilato de potasio (4,31 g, 38,5 mmol) se agregó en porciones a una solución de isocianoacetato de etilo (4,42 ml, 38,5 mmol) en THF (115 ml) a -25°C a -10°C. La suspensión resultante fue agitada por 45 minutos a -10°C y después se enfrió a -65°C. La solución anterior se agregó por goteo en 10 minutos y la mezcla fue agitada por 16 horas a temperatura ambiente. Se agregó ácido acético (1,6 ml), se agitó por 15 min y después se vertió en NaHCO₃ acuoso (5%, 460 ml) y acetato de etilo (96 ml). Los cristales resultantes fueron filtrados, se enjuagaron con acetato de etilo (25 ml), agua (50 ml) y acetato de etilo (25 ml). El secado en vacío produjo el compuesto del título (4,81 g, 33%) como un sólido pardo claro. MS: m/e = 373,7/375,7 [M]⁺.

Ejemplo 24

60 *3-etinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo*

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

65 Una suspensión de 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (Ejemplo 23) (374 mg, 1,00 mmol), trimetilsililacetileno (221 μ l, 1,55 mmol), bis(trifenilfosfina) cloruro de paladio (II) (35 mg, 0,05 mmol), trifenilfosfina (8 mg, 0,03 mmol) y trietilamina (500 μ l, 3,60 mmol) en THF (5 ml) se agitó por 15 minutos a temperatura ambiente. Entonces se agregó bromuro de cobre (1,4 mg, 0,01 mmol) y la mezcla de reacción fue agitada por 21 horas a 70°C bajo una atmósfera de argón. Se diluyó con acetato de etilo (20 ml)

ES 2 312 022 T3

y se enjuagó con ácido cítrico acuoso (10%, 40 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron. La purificación por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = 75:15:10:0 a 0:80:10:10) produjo el compuesto del título (245 mg, 63%) como una espuma amarilla. MS: m/e = 392,2 [M+H]⁺.

5

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

A una solución de 3-trimetilsilaniletinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (196 mg, 0,50 mmol) en THF (1,8 ml) y metanol (0,18 ml) se agregó trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (166 mg, 0,74 mmol) a -70°C. Después de una agitación por 30 minutos a esta temperatura el baño de hielo seco fue reemplazado por un baño de hielo. Después de una agitación adicional de 1,5 horas, la mezcla fue diluida con acetato de etilo (10 ml) y se enjuagó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso (saturado). Las capas acuosas fueron extraídas con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de sodio y evaporadas. La purificación por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = 75:15:10:0 a 0:80:10:10) produjo el compuesto del título (135 mg, 84%) como un sólido blanco. MS: m/e = 320,0 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 25

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

20

A una mezcla de dihidro-bis(2-metoxietoxi)aluminato de sodio (3,5 M en tolueno, 0,19 ml, 0,67 mmol) en tolueno (2 ml) se agregó por goteo a 0°C el 1-metil-2-pirrolidona (0,08 ml, 0,75 mmol) y se agitó por 30 minutos a esta temperatura. Esta solución se agregó a 0°C a una mezcla de 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (cp. Ejemplo 23) (200 mg, 0,54 mmol) en tolueno (2 ml) y la mezcla resultante fue agitada por 2 horas a temperatura ambiente. Se concentró en vacío y agitó por 18 horas en THF (5 ml). Una solución adicional de aluminato (a la mezcla de solución de sodiodihidro-bis(2-metoxietoxi)aluminato (3,5 M en tolueno, 0,38 ml, 1,34 mmol)) en THF (2 ml) se agregó por goteo a 0°C el 1-metil-2-pirrolidona (0,17 ml, 0,75 mmol) y se agitó por 30 minutos a 0°C se agregó y la agitación fue continuada por 3 días a temperatura ambiente. La mezcla fue enfriada con HCl acuoso (1 N, 10 ml) y se agitó por 30 minutos a 65°C. Después de un enfriamiento a 0°C se agregó carbonato de sodio acuoso (saturado, 10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se evaporaron. La purificación por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = 60:20:20 a 30:50:20) produjo el compuesto del título (40 mg, 19%) como un sólido blanco. MS: m/e = 404,3/406,2 [M+H]⁺.

25

30

Ejemplo 26

1-[3-Bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-butan-1-ona

40

A una solución de metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (78 mg, 0,20 mmol) en THF (10 ml) se agregó solución de bromuro de propilmagnesio (2 M en THF, 0,30 ml, 0,60 mmol) a -78°C bajo una atmósfera de argón. Después de una agitación de 5 minutos a -78°C, el baño de hielo-seco fue retirado y la mezcla de reacción fue agitada por 4,5 horas mientras tanto de dejó calentar a una temperatura ambiente, seguido por una agitación por 23 horas a 40°C se agregó adicionalmente solución-grignard (1,60 mmol) y la agitación se continuó por 22 horas más a 60°C. Después de un enfriamiento a 0°C, se agregó HCl acuoso (1 M, 4,0 ml) y la mezcla se agitó por 1 hora. El carbonato de sodio acuoso (saturado, 8 ml) fue agregado y la mezcla fue extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se enjuagaron con agua y salmuera y fueron evaporadas. La purificación por cromatografía (SiO₂, acetonitril:agua: trietilamina = 9,5:90:0,5 a 94,5:5:0,5) produjo el compuesto del título (28 mg, 38%) como un sólido blanco-mate. MS m/e = 374,0 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 27

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

55

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 26, el metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (78 mg, 0,20 mmol), con el uso de una solución de cloruro de butilmagnesio (2 M en THF, 0,30 ml, 0,60 mmol) en lugar de solución de bromuro de propilmagnesio, fue convertida al compuesto del título (22 mg, 28%) el cual fue obtenido como un sólido blanco. MS: m/e = 388,0 [M+H]⁺.

Ejemplo 28

60

1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-but-2(E)-en-1-ona

65

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 26, el metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (78 mg, 0,20 mmol), con el uso de la solución de bromuro de 1-metil-1-propenilmagnesio (0,5 M en THF, 1,20 ml, 0,60 mmol) en lugar de la solución de bromuro propilmagnesio, fue convertida al compuesto del título (23 mg, 30%) el cual fue obtenido como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 383,9 [M+H]⁺.

ES 2 312 022 T3

Ejemplo 29

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

5 De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 26, el metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (78 mg, 0,20 mmol), con el uso de la solución de bromuro de otolilmagnesio (2 M en dietileter, 0,30 ml, 0,60 mmol) en lugar de la solución de bromuro de propilmagnesio, fue convertida al compuesto del título (24 mg, 29%) el cual fue obtenido como un sólido pardo claro. MS: m/e = 421,9 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 30

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

15 De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 26, el metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (78 mg, 0,20 mmol), con el uso de solución de bromuro de metilmagnesio (3 M en dietileter, 0,20 ml, 0,60 mmol) en lugar de la solución de bromuro de propilmagnesio, fue convertido al compuesto del título (10 mg, 15%) el cual fue obtenido como un sólido pardo claro. MS: m/e = 346,0 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 31

1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-3-metil-butan-1-ona

25 De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 26, el metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (78 mg, 0,20 mmol), con el uso de una solución de cloruro de isobutilmagnesio (2 M en dietileter, 0,30 ml, 0,60 mmol) en lugar de la solución de bromuro de propilmagnesio, fue convertido al compuesto del título (15 mg, 19%) el cual fue obtenido como un aceite amarillo. MS: m/e = 388,0 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 32

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

35 De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 26, el metoxi-metil-amida del ácido 1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (78 mg, 0,20 mmol), con el uso de la solución de cloruro de bencilmagnesio (1 M en dietileter, 0,60 ml, 0,60 mmol) en lugar de la solución de bromuro de propilmagnesio, fue convertido al compuesto del título (3 mg, 4%) el cual fue obtenido como un aceite amarillo. MS: m/e = 421,9 [M+H]⁺.

40 Ejemplo 33

1-[3-Bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-3-fenil-propan-1-ona

45 De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 26, el metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (78 mg, 0,20 mmol), con el uso de una solución de cloruro de fenilmagnesio (1 M en THF, 0,60 ml, 0,60 mmol) en lugar de la solución de bromuro de propilmagnesio, fue convertido al compuesto del título (4 mg, 5%) el cual fue obtenido como un sólido pardo claro. MS: m/e = 436,0 [M+H]⁺.

50 Ejemplo 34

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

55 De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 26, el metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (78 mg, 0,20 mmol), con el uso solución de bromuro fenilmagnesio (1 M en THF, 0,60 ml, 0,60 mmol) en lugar de la solución de bromuro de propilmagnesio, fue al compuesto del título (12 mg, 15%) el cual fue obtenido como un sólido blanco. MS m/e = 406,1 [M+H]⁺.

60 Ejemplo 35

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

65 De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 26, la metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (78 mg, 0,20 mmol), con el uso de una la solución de bromuro de tiofeno-2-ilmagnesio (2 M en THF, 0,30 ml, 0,60 mmol) en lugar de la solución de bromuro de propilmagnesio, fue convertido al compuesto del título (8 mg, 10%) el cual fue obtenido como un sólido pardo MS: m/e = 411,9 [M+H]⁺.

ES 2 312 022 T3

Ejemplo 36

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

5 De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 26, la metoxi-metil-amida del ácido 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (78 mg, 0,20 mmol), con el uso de una solución de cloruro de 3-clorobencilmagnesio (0,25 M en THF, 2,40 ml, 0,60 mmol) en lugar de la solución de propilmagnesio, fue convertida al compuesto del título (4 mg, 5%) el cual fue obtenido como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 456,1 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 37

Ciclopropil-amida del ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico

15

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 10, el ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (500 mg, 1,75 mmol), con el uso de ciclopropilamina en lugar de propargilamina, fue convertido al compuesto del título (329 mg, 58%) el cual fue obtenido como un sólido blanco. MS: m/e = 325,3 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 38

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

25

A una solución de 3-amino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (150 mg, 0,48 mmol) y N,N-diisopropil etil amina (0,25 ml, 1,44 mmol) en diclorometano (5 ml) se agregó por goteo a 15°C el anhídrido trifluoroacético (87 µL, 0,62 mmol). La mezcla de reacción fue agitada por 30 minutos a temperatura ambiente antes de verterse sobre hidrogenocarbonato de sodio acuoso (saturado) y la extracción con diclorometano, el secado con sulfato de sodio y la concentración. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, diclorometano:metanol = 40:1 a 15:1) produjo el compuesto del título (175 mg, 89%) como un sólido amarillo. MS: m/e = 407,1 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 39

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

A una solución de 3-amino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (150 mg, 0,48 mmol) y N,N-diisopropil etil amina (0,25 ml, 1,44 mmol) en diclorometano (5 ml) se agregó por goteo a 15°C cloruro de ácido isobutírico (65 µL, 0,62 mmol). La mezcla de reacción fue agitada por 30 minutos a temperatura ambiente antes de verterse sobre carbonato sodio acuoso (saturado) y de la extracción con diclorometano, el secado con sulfato de sodio y la concentración. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, diclorometano:metanol = 40:1 a 15:1) produjo el compuesto del título (178 mg, 97%) como un sólido blanco-mate. MS: m/e = 381,1 [M+H]⁺.

45

Ejemplo 40

3-[(isoxazole-5-carbonil)-amino]-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo

50

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 39, el 3-amino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (150 mg, 0,48 mmol), con el uso de cloruro isoxazole-5-carbonil en lugar de cloruro de ácido isobutírico, fue convertido al compuesto del título (105 mg, 54%) el cual fue obtenido como un sólido blanco-mate. MS: m/e = 406,2 [M+H]⁺.

55

Ejemplo 41

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

60

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 39, 3-amino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (150 mg, 0,48 mmol), con el uso de cloruro de 3-metoxi-propionil en lugar de cloruro de ácido isobutírico, fue convertido al compuesto del título (20 mg, 10%) el cual fue obtenido como un sólido blanco-mate. MS: m/e = 397,0 [M+H]⁺.

65

ES 2 312 022 T3

Ejemplo 42

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

5 Al ácido fórmico (3,04 ml, 81 mmol) se agrega por goteo anhídrico acético (92 μ L, 0,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó por 1 h a temperatura ambiente antes de agregar el 3-amino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo [1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (100 mg, 0,32 mmol). Después de 2 horas de la agitación a esta temperatura se agregó hidrogenocarbonato de sodio acuoso (saturación-media) y la agitación fue continuada por 30 minutos. Después de la extracción con diclorometano/metanol (9:1), las capas orgánicas combinadas fueron secadas con sulfato de sodio y concentradas. La cristalización del metanol seguida por la recristalización del acetonitrilo produjo el compuesto del título (50 mg, 44%) el cual fue obtenido como un sólido blanco. MS: m/e = 338,9 [M+H]⁺.

Ejemplo 43

15 *3-etoxicarbonilamino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo*

De acuerdo a lo descrito para el ejemplo 39, el 3-amino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (110 mg, 0,35 mmol), con el uso de cloroformiato de etilo en lugar de cloruro de ácido isobutírico fue convertido al compuesto del título (90 mg, 66%) el cual fue obtenido como un sólido blanco. MS: m/e = 382,2 [M]⁺.

Ejemplo 44

25 *3-(3-etil-ureido)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo*

Una mezcla de 3-amino-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (50 mg, 0,16 mmol), isocianato de etilo (19 μ L, 0,24 mmol) y trietilamina (17 μ L 0,16 mmol) en THF (4 ml) fue calentado a reflujo por 4 horas. La mezcla de reacción fue vertida sobre agua y se extrajo con diclorometano, se secó con sulfato de sodio y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, diclorometano:metanol = 30:1 a 15:1) produjo el compuesto del título (18 mg, 29%) como un sólido blanco. MS: m/e = 382,4 [M+H]⁺.

35

40

45

50

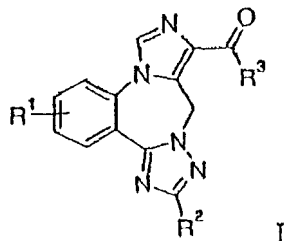
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. El uso de derivados de imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina sustituida de la fórmula



en donde

R¹ es halógeno, alquilo C₁₋₇, alquino C₂₋₇, ciclo-alquilo, alcoxi C₁₋₇, OCF₃, -NHR, -NHC(O)R o -NHSO₂R;

R² es hidrógeno, metilo o arilo, el cual es no-sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de halógeno o alcoxi C₁₋₇;

R³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, ciclo-alquilo, un alcoxi C₁₋₇, -O(CH₂)_{n+1}-O-alquilo C₁₋₇, -(CH₂)_n-aril el cual es sustituido opcionalmente por un alquilo C₁₋₇ o un halógeno, heteroarilo -NHR, -NR₂, en donde R₂ puede ser igual o diferente, o es -NHCH₂C≡CH, o pirrolidina-1-ona;

R es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, heteroarilo, -(CH₂)_nO-alquil C₁₋₇, -NH-alquil C₁₋₇, cicloalquilo o arilo,

n es 0, 1, 2 ó 3;

y con sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables para la manufactura de medicamentos para uso como mejoradores cognoscitivos o para el tratamiento de desórdenes cognitivos, ansiedad, enfermedad de Alzheimer o de esquizofrenia.

2. El uso de los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, para la manufactura de los medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

3. El uso de los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en la cual R³ es alquilo C₁₋₇.

4. El uso de los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 3, en donde los compuestos son

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

1-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-propan-1-ona,

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

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

1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-butan-1-ona, o

1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-3-metil-butan-1-ona.

5. El uso de los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en la cual R³ es cicloalquilo.

6. El uso de los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 5, en donde los compuestos son

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

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

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

ES 2 312 022 T3

7. El uso de los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en la cual R^3 es $-(CH_2)_3$ -fenil.

8. El uso de los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 7, en donde el compuesto es

1-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-4-fenil-butan-1-ona,

1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-3-fenil-propan-1-ona.

9. El uso de los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en la cual R^3 es etoxi.

10. El uso de los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 9, en donde los compuestos son

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

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

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

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

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

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

3-(2,2,2-trifluoro-acetilamino)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo.

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

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

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

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

3-(3-etil-ureido)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo.

11. El uso de los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en la cual R^3 es hidrógeno.

12. El uso de los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 11, en donde el compuesto es

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

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

13. El uso de los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1, en la cual R^3 es $-NHCH_2C\equiv CH$.

14. El uso de los compuestos de la fórmula I de conformidad con la reivindicación 13, en donde el compuesto es

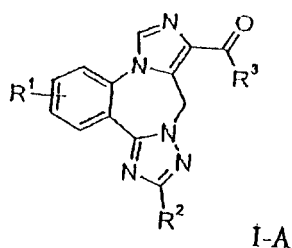
prop-2-inilamida del ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico.

ES 2 312 022 T3

15. Los compuestos de la fórmula I-A, comprendidos por los compuestos descritos en la fórmula I de conformidad con la reivindicación 1

5

10



15

en donde

R¹ es halógeno, alquilo C₁₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo, alcoxi C₁₋₇, OCF₃, -NHR, -NHC(O)R o -NHSO₂R;

20

R² es hidrógeno, metilo o arilo, el cual es no-sustituido o sustituido por uno o dos sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste halógeno o alcoxi C₁₋₇;

25

R³ es alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, cicloalquilo, -O(CH₂)_{n+1}-O-alquilo C₁₋₇, -(CH₂)_n-arilo, el cual es opcional-mente sustituido por un alquilo C₁₋₇ o halógeno, heteroarilo -NHR, -NR₂, en donde R₂ puede ser el mismo o diferente, o es -NHCH₂C≡CH, o pirrolidina-1-ona;

30

R es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, alquilo C₁₋₇ sustituido por halógeno, heteroarilo, -(CH₂)_nO-alquil C₁₋₇, -NH-alquilo C₁₋₇, cicloalquilo o arilo,

n es 0, 1, 2 ó 3;

y a sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

35

16. Los compuestos de la fórmula I-A de conformidad con la reivindicación 15, cuyos compuestos son

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

1-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-propan-1-ona,

40

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

1-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-4-fenil-butan-1-ona,

45

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

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

50

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

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

55

1-[[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]carbonil]-2-pirrolidinona,

prop-2-inilamida del ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico,

bencilamida del ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-carboxílico,

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

60

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

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

65

1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-but-2-(E)-en-1-ona,

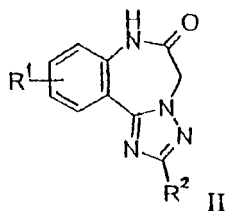
[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-o-tolil-metanona,

ES 2 312 022 T3

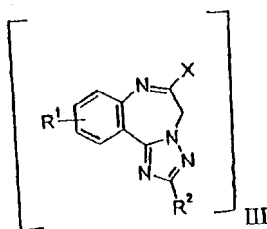
1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-etanona,
 1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-3-metil-butan-1-ona,
 5 1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-2-fenil-etanona,
 1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-3-fenil-propan-1-ona,
 [3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-fenil-metanona,
 10 [3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-tiofeno-2-il-metanona,
 1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-il]-2-(3-cloro-fenil)-etanona, o
 15 ciclopropil amida del ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico.

17. Un proceso para la preparación de los compuestos de la fórmula I-A de conformidad con lo definido en la reivindicación 15, cuyo procedimiento comprende

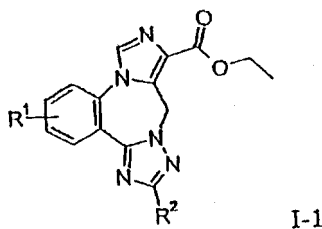
a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



con un agente de activación, tal como cloruro de óxido de fósforo (para X = Cl) o con difenilfosforichloruro (para X = -OP(O)(OPh)₂) para dar un compuesto de la fórmula



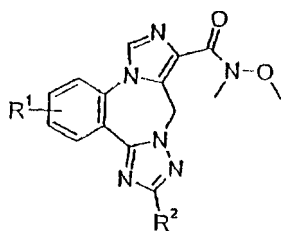
el cual puede ser aislado o puede hacerse reaccionar directamente con una mezcla del diisopropilamida de litio o hexametildisilácida de litio y éster etílico del ácido (E)-(dimetilamino-metilamino)-acético o etilisocianoacetato para dar un compuesto de la fórmula



en donde R¹ y R² tienen el significado de acuerdo a lo descrito en la reivindicación 1, o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5

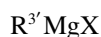


10

IV

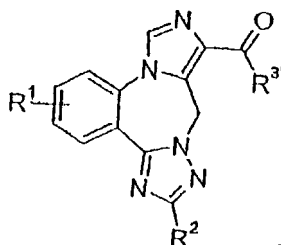
con un compuesto de la fórmula

15



para dar un compuesto de la fórmula

20



25

I-2

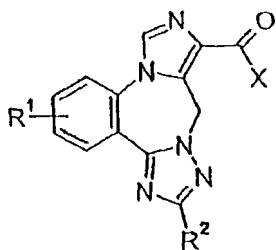
30

en donde $R^{3'}$ es un alquilo C_{1-7} , alqueno C_{2-7} , cicloalquilo, $-(CH_2)_n$ -aril, sustituido opcionalmente por un alquilo C_{1-7} o halógeno, heteroarilo, y R^1 y R^2 son como se ha descrito en la reivindicación 1, o

35

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

40



45

V

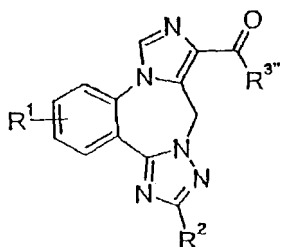
con un compuesto de las fórmulas

50

NH_2R , NHR_2 , en donde R_2 puede ser igual o diferente, $NH_2CH_2C\equiv CH$, pirrolidina-1-ona o $HO(CH_2)_{n+1}-O$ -alquilo C_{1-7} ,

para dar un compuesto de la fórmula

55



60

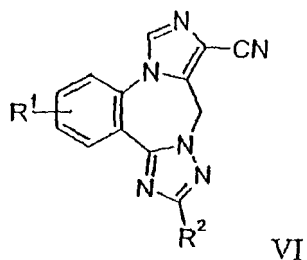
I-3

65

en donde $R^{3''}$ es $-NHR$, $-NR_2$, en donde R_2 puede ser igual o diferente, o es $-NHCH_2C\equiv CH$, pirrolidina-1-ona o $-O(CH_2)_{n+1}-O$ -alquilo C_{1-7} ; y R^1 y R^2 son de acuerdo a lo descrito en la reivindicación 1, o

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

5



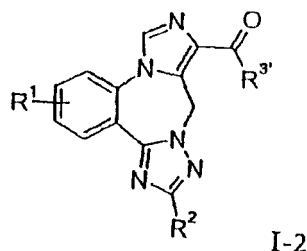
10

15 con un compuesto de la fórmula



20 para dar un compuesto de la fórmula

25

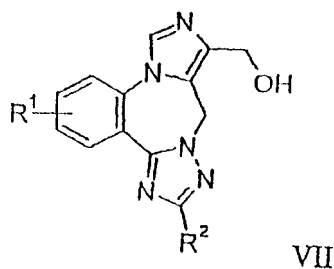


30

35 en donde R³' es alquilo C₁₋₇, aquenil C₂₋₇, cicloalquilo, -(CH₂)_n-aril, opcionalmente sustituido por un alquilo C₁₋₇ o halógeno, heteroarilo, y R¹ y R² son de acuerdo a lo descrito en la reivindicación 1, o

e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

40

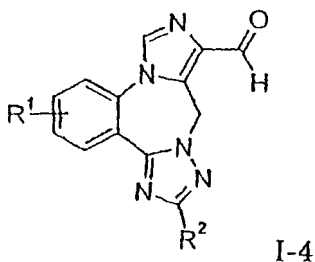


45

50 con el óxido de manganeso (IV)

para dar un aldehído de la fórmula

55



60

65 en donde R¹ y R² son de acuerdo a lo descrito anteriormente,

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

ES 2 312 022 T3

18. Un compuesto de la fórmula I-A de conformidad con la reivindicación 15, siempre que se prepare mediante el proceso como el reivindicado en la reivindicación 17.

5 19. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de la fórmula I-A de conformidad con la reivindicación 15 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

20. Un medicamento de conformidad con la reivindicación 19 para uso como incrementador de la cognición o para el tratamiento de desórdenes cognitivos, la enfermedad de Alzheimer, ansiedad o esquizofrenia.

10 21. Un medicamento de conformidad con la reivindicación 20, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65