



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 03 776 T2 2005.07.14**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 337 535 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 03 776.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP01/12887**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 996 541.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 02/040487**

(86) PCT-Anmeldetag: **08.11.2001**

(87) Veröffentlichungstag  
der PCT-Anmeldung: **23.05.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **27.08.2003**

(97) Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: **09.06.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **14.07.2005**

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: **C07D 487/14**  
**A61K 31/55, A61P 25/00**

(30) Unionspriorität:  
**00124332 16.11.2000 EP**

(73) Patentinhaber:  
**F. Hoffmann-La Roche AG, Basel, CH**

(74) Vertreter:  
**Lederer & Keller, 80538 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:  
**MASCIADRI, Raffaello, CH-4057 Basle, CH;  
THOMAS, William, Andrew, CH-4127 Birsfelden,  
CH; WICHMANN, Juergen, 79585 Steinen, DE**

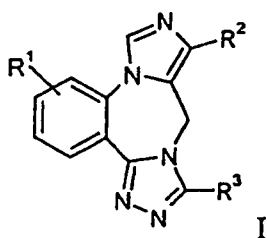
(54) Bezeichnung: **BENZODIAZEPINDERIVATE ALS GABA-A-REZEPTORMODULATOREN**

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

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

## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-Derivate der nachstehenden Formel



worin

R¹ Wasserstoff, Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Niederalkylthio darstellt;

R² -C(O)O-Niederalkyl, Isoxazol, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl oder 1,2,4-Oxadiazol-5-yl darstellt, deren Ringe mit Niederalkyl, Trifluormethyl oder Cycloalkyl substituiert sein können;

R³ Wasserstoff, Niederalkyl, -(CH₂)<sub>n</sub>-Cycloalkyl, -(CH₂)<sub>n</sub>-Halogen, -(CH₂)<sub>n</sub>-Pyridin-4-yl oder -(CH₂)<sub>n</sub>-Phenyl darstellt, worin der Phenylring mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Niederalkoxy, Halogen, -SO₂CH₃, Phenyl, OCF₃, Nitro, CF₃, -NR₂ substituiert sein kann, oder -(CH₂)<sub>n</sub>-Indolyl darstellt, gegebenenfalls substituiert mit Niederalkyl oder Niederalkoxy, oder Pyrrolidinyl-5-oxo, -C(O)-NR₂, -(CH₂)<sub>n</sub>-OH, -(CH₂)<sub>n</sub>-NR₂ oder -(CH₂)<sub>n</sub>-Benzo[1,3]dioxol darstellt;

R Wasserstoff oder Niederalkyl darstellt; und

n 0, 1, 2 oder 3 ist;

und deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze,

mit der Ausnahme der nachstehenden Verbindungen:

9H-Imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

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

3-Fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

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

3-Chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

3-Chlor-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin und 3-Methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester.

**[0002]** Die vorstehend erwähnten, spezifischen Imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-Derivate wurden bereits beschrieben (Heterocycles, Band 39, Nr. 2, 693–721, 1994), jedoch wird in diesem Dokument erwähnt, dass diese Verbindungen unerwartet niedrige Affinitäten für BzR (Benzodiazepin-Rezeptor) zeigen und deshalb ohne angstlösende Wirksamkeit sind. Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass diese Klasse von Verbindungen hohe Affinität und Selektivität für GABA A α5-Rezeptorbindungsstellen zeigen und als kognitive Verstärker oder für die Behandlung von kognitiven Störungen, wie Alzheimer-Krankheit, verwendbar sein könnten.

**[0003]** Rezeptoren für den Hauptinhibitorneurotransmitter, γ-Aminobuttersäure (GABA), werden in zwei Hauptklassen eingeteilt: (1) GABA A-Rezeptoren, die Mitglieder der Liganden-Tor-Ionenkanal-Superfamilie darstellen und (2) GABA B-Rezeptoren, die Mitglieder der G-Protein-gebundenen Rezeptorfamilie darstellen. Der GABA A-Rezeptorkomplex, der ein Membran-gebundenes heteropentameres Proteinpolymer darstellt, ist hauptsächlich aus α-, β- und γ-Untereinheiten zusammengesetzt.

**[0004]** Gegenwärtig wurde eine Gesamtanzahl von 21 Untereinheiten des GABA A-Rezeptors geklont und sequenziert. Drei Arten von Untereinheiten (α, β und γ) sind für den Aufbau der rekombinanten GABA A-Rezeptoren erforderlich, welche am engsten die biochemischen, elektrophysiologischen und pharmakologischen Funktionen von nativen GABA A-Rezeptoren, die aus Säuger-Hirnzellen erhalten werden, nachahmen. Es gibt einen starken Hinweis, dass die Benzodiazepinbindungsstelle zwischen den α- und γ-Untereinheiten liegt. Unter den rekombinanten GABA A-Rezeptoren ahmt α1β2γ2 viele Wirkungen der klassischen Typ-I BzR-Untertypen nach, wohingegen α2β2γ2, α3β2γ2 und α5β2γ2 Innenkanäle vom endständigen Typ-II BzR sind.

**[0005]** Es wurde durch McNamara und Skelton in Psychobiology, 21: 101–108 gezeigt, dass der Benzodiazepinrezeptor-Inversagonist β-CCM räumliches Lernen im Morris-Water-Maze-Test verbessert. Jedoch sind β-CCM und andere herkömmliche Benzodiazepinrezeptor-Inversagonisten proconvulsant oder convulsant, was deren Verwendung als gedächtnisverstärkende Mittel bei Menschen verhindert. Zusätzlich sind diese Ver-

bindungen innerhalb der GABA A-Rezeptoruntereinheiten nicht-selektiv, wohingegen ein GABA A  $\alpha 5$ -Rezeptor-Teil- oder Voll-Inversagonist, welcher relativ frei von Aktivität an GABA A  $\alpha 1$ - und/oder  $\alpha 2$ - und/oder  $\alpha 3$ -Rezeptorbindungsstellen ist, verwendet werden kann, um ein Arzneimittel bereitzustellen, welches zum Verstärken des Gedächtnisses mit verminderter oder ohne proconvulsanter Aktivität verwendbar ist. Es ist ebenfalls möglich, GABA A  $\alpha 5$ -Inversagonisten zu verwenden, die nicht frei von Aktivität an GABA A  $\alpha 1$ - und/oder  $\alpha 2$ - und/oder  $\alpha 3$ -Rezeptorbindungsstellen sind, aber die selektiv für  $\alpha 5$ -enthaltende Untereinheiten funktionell sind. Inversagonisten, die selektiv für GABA A  $\alpha 5$ -Untereinheiten sind und die relativ frei von Aktivität an GABA A  $\alpha 1$ -,  $\alpha 2$ - und  $\alpha 3$ -Rezeptorbindungsstellen sind, sind jedoch bevorzugt.

**[0006]** Gegenstände der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I und pharmazeutisch verträgliche Salze, die Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen, Arzneimittel, die dieselben enthalten, und deren Herstellung sowie die Verwendung der vorstehend erwähnten Verbindungen bei der Bekämpfung oder Verhinderung von Krankheiten, insbesondere von Krankheiten und Störungen der Art, auf die früher Bezug genommen wurde, oder bei der Herstellung von entsprechenden Arzneimitteln.

**[0007]** Die besonders bevorzugte Indikation gemäß der vorliegenden Erfindung ist Alzheimer-Krankheit.

**[0008]** Die nachstehenden Definitionen der in der vorliegenden Beschreibung verwendeten allgemeinen Begriffe werden entsprechend angewendet, ob die in Frage kommenden Begriffe einzeln oder in Kombination erscheinen.

**[0009]** Wie hierin verwendet, bedeutet der Begriff „Niederalkyl“ eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppe, die 1–7 Kohlenstoffatome enthält, beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, i-Butyl, t-Butyl und dergleichen.

**[0010]** Bevorzugte Niederalkylgruppen sind Gruppen mit 1–4 Kohlenstoffatomen.

**[0011]** Der Begriff „Niederalkoxy“ bedeutet eine Gruppe, worin die Alkylreste wie vorstehend definiert sind und die über ein Sauerstoffatom gebunden ist.

**[0012]** Der Begriff „Halogen“ bedeutet Chlor, Jod, Fluor und Brom.

**[0013]** Der Begriff „Cycloalkyl“ bedeutet einen cyclischen Alkylring mit 3 bis 7 Kohlenstoffringatomen, beispielsweise Cyclopropyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

**[0014]** Der Begriff „Niederalkylthio“ bedeutet die Gruppe -S-C<sub>1-7</sub>-Alkyl.

**[0015]** Der Begriff pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze“ umfasst Salze mit anorganischen und organischen Säuren, wie Salzsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Ameisensäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, und dergleichen.

**[0016]** Beispielhaft bevorzugt sind Verbindungen, die Bindungsaktivität (K<sub>i</sub>) von unter 15 nM aufweisen und selektiv für GABA A  $\alpha 5$ -Untereinheiten sind und relativ frei von Wirksamkeit an GABA A  $\alpha 1$ -,  $\alpha 2$ - und  $\alpha 3$ -Rezeptorbindungsstellen sind.

**[0017]** Bevorzugte Verbindungen der Formel I zur Verwendung bei der vorstehend erwähnten Erkrankung sind jene, worin R<sup>2</sup> die Gruppe -C(O)O-Niederalkyl darstellt.

**[0018]** Beispielhaft bevorzugt sind Verbindungen dieser Gruppe, worin R<sup>3</sup> Wasserstoff darstellt und R<sup>1</sup> Wasserstoff, Methoxy, Methyl, -SCH<sub>3</sub> oder Halogen darstellt, beispielsweise die nachstehenden Verbindungen:  
 3-Methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
 3-Methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
 3-Brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
 9H-Imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
 3-Fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester oder  
 3-Chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester.

**[0019]** Weitere bevorzugte Verbindungen dieser Gruppe sind jene, worin R<sup>3</sup> -CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Methylenedioxyphenyl, Methyl, -CH<sub>2</sub>-Indolyl, gegebenenfalls substituiert mit Methoxy, darstellt, oder CH<sub>2</sub>-Phenyl, substituiert

mit  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ , Phenyl,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ,  $\text{NO}_2$  oder Methoxy, darstellt und  $\text{R}^1$  Methoxy, Chlor oder Brom darstellt, beispielsweise die nachstehenden Verbindungen:

3-Methoxy-7-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
 3-Methoxy-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
 7-Hydroxymethyl-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
 3-Methoxy-7-(3-methoxybenzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
 3-Methoxy-7-[(7-methoxy-1H-indol-3-yl)methyl]-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
 3-Brom-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
 3-Brom-7-(3-methoxybenzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
 7-[2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-3-chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
 7-(4-Methansulfonyl-benzyl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
 3-Methoxy-7-[(biphenyl-4-yl)methyl]-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
 3-Methoxy-7-(4-trifluormethoxybenzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
 3-Chlor-7-(4-nitrobenzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
 7-(4-Dimethylamino-benzyl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester oder  
 3-Brom-7-(4-dimethylamino-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester.

**[0020]** Weitere bevorzugte Verbindungen zur Verwendung bei der vorstehend erwähnten Erkrankung sind jene, worin  $\text{R}^2$  die Gruppe 3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl darstellt.

**[0021]** Beispielhaft bevorzugt sind Verbindungen dieser Gruppe, worin  $\text{R}^3$  Wasserstoff darstellt und  $\text{R}^1$  Wasserstoff, Methoxy, Methyl,  $-\text{SCH}_3$  oder Halogen darstellt, beispielsweise die nachstehenden Verbindungen:

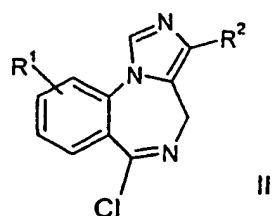
10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,  
 10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,  
 10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-Brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,  
 10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-methylsulfanyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,  
 10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,  
 10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,  
 3-Chlor-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin oder  
 3-Chlor-10-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin.

**[0022]** Weiterhin bevorzugt sind Verbindungen aus dieser Gruppe, worin  $\text{R}^3$   $-\text{CH}_2$ -Indolyl oder  $-\text{CH}_2$ -Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , darstellt und  $\text{R}^1$  Chlor oder Brom darstellt, beispielsweise die nachstehenden Verbindungen:

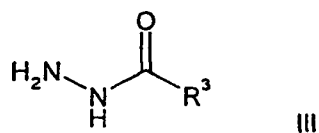
10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-(4-dimethylamino-benzyl)-3-brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,  
 3-Chlor-10-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin oder  
 7-Benzyl-3-chlor-10-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin.

**[0023]** Die vorliegenden Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verträgliche Salze können durch auf dem Fachgebiet bekannte Verfahren hergestellt werden, beispielsweise durch nachstehend beschriebene Verfahren, wobei das Verfahren umfasst:

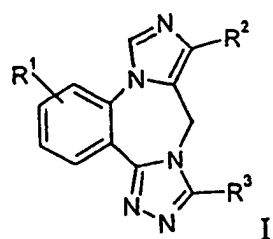
a) Umsetzen einer Verbindung der Formel



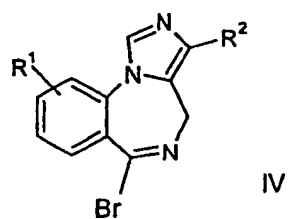
mit einer Verbindung der Formel



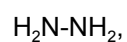
unter Gewinnung einer Verbindung der Formel



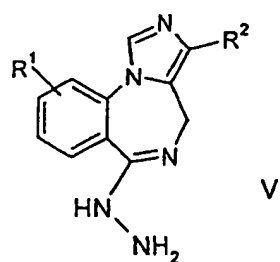
worin die Substituenten R¹–R³ die vorstehend angegebenen Bedeutungen aufweisen, oder  
b) Umsetzen einer Verbindung der Formel



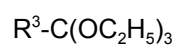
mit



unter Gewinnung einer Verbindung der Formel

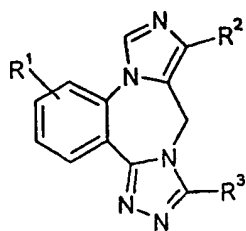


und Cyclisieren dieser Verbindung mit



zu einer Verbindung der Formel

VI



worin  $R^1$ – $R^3$  die vorstehend angegebenen Bedeutungen aufweisen, oder

c) Modifizieren von einem oder mehreren Substituenten  $R^1$ – $R^3$  innerhalb der vorstehend angegebenen Definitionen und, falls erwünscht, Umwandeln der erhaltenen Verbindungen in ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz.

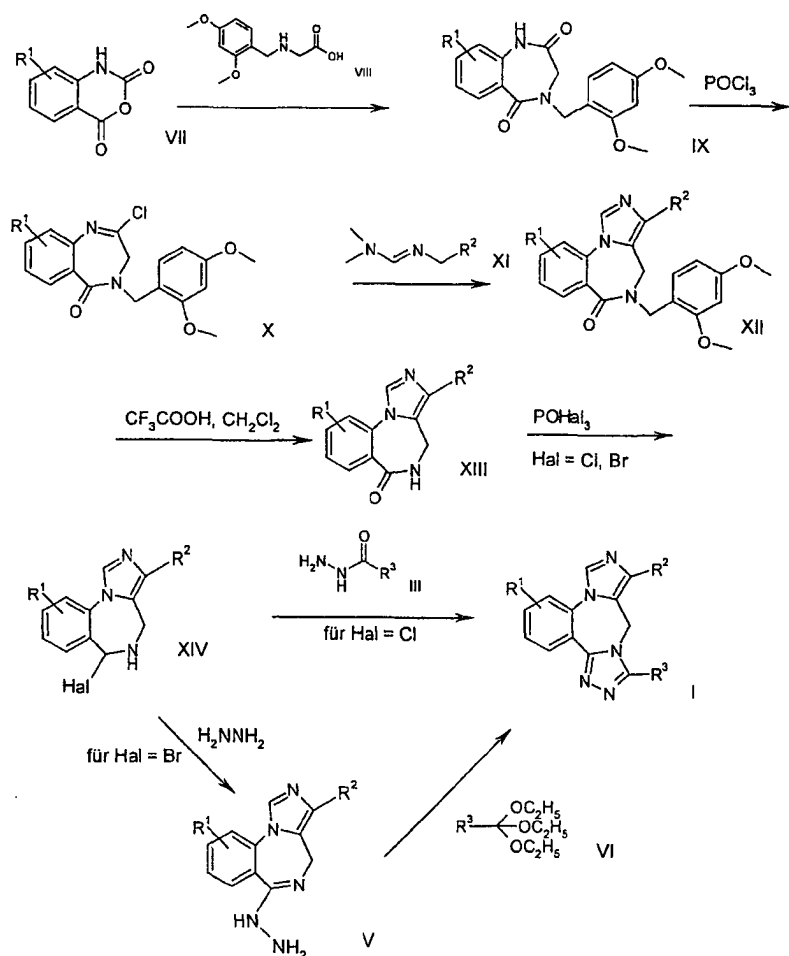
**[0024]** Die Verbindungen der Formel I können gemäß Reaktionsvariante a) wie nachstehend hergestellt werden: Eine Verbindung der Formel II, beispielsweise 6-Chlor-8-methoxy-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester oder 6-Chlor-8-methyl-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester oder 6-Chlor-8-Brom-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester, wird mit einer Verbindung der Formel III, beispielsweise mit Formylhydrazin, Acethydrazin, Indol-3-essigsäurehydrazid, Dimethylaminoacetylhydrazid oder dergleichen, behandelt. Die Reaktion wird in Gegenwart von N,N-Dimethyl-p-toluidin oder N-Ethyl-diisopropylamin oder auch ohne Base ausgeführt und wird unter Rückfluss in Chlorbenzol oder p-Xylol für einige Stunden erhitzt.

**[0025]** Gemäß Verfahrensvariante b) können Verbindungen der Formel I auf die nachstehende Weise hergestellt werden: Eine Verbindung der Formel IV, beispielsweise 6,8-Dibrom-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester oder 6-Brom-3-(3-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methylsulfonyl-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen, wird mit einer wasserfreien Hydrazinlösung behandelt. Ein geeignetes Lösungsmittel ist THF. Das erhaltene Gemisch wird für einige Stunden erhitzt. Nach Abkühlung und Verdampfung kann der Feststoff direkt im nächsten Schritt angewendet werden. Der erhaltene Feststoff wird dann mit einer entsprechenden Verbindung der Formel VI, beispielsweise mit Orthoameisensäuretriethylester, in einem Alkohol, wie Ethanol, behandelt. Das Gemisch wird für einige Stunden unter Rückfluss erhitzt.

**[0026]** Die Salzbildung wird bei Raumtemperatur gemäß Verfahren, die an sich bekannt sind und die dem Fachmann geläufig sind, bewirkt. Nicht nur Salze mit anorganischen Säuren, sondern auch Salze mit organischen Säuren, sind möglich. Hydrochloride, Hydrobromide, Sulfate, Nitrate, Citrate, Acetate, Maleate, Succinate, Methansulfonate, p-Toluolsulfonate und dergleichen sind Beispiele für solche Salze.

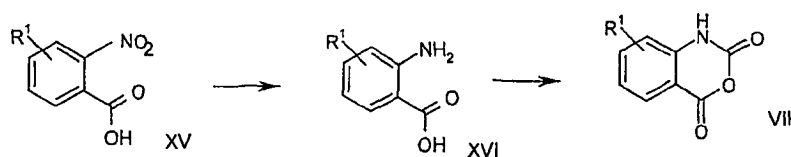
**[0027]** Das nachstehende Schema 1 beschreibt die Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I genauer. Die Ausgangsmaterialien sind bekannte Verbindungen oder können gemäß auf dem Fachgebiet bekannten Verfahren, beispielsweise gemäß Schemata 2, 3 und 4, hergestellt werden.

Schema 1



**[0028]** Die in Schema 1 angegebenen Substituenten sind vorstehend beschrieben.

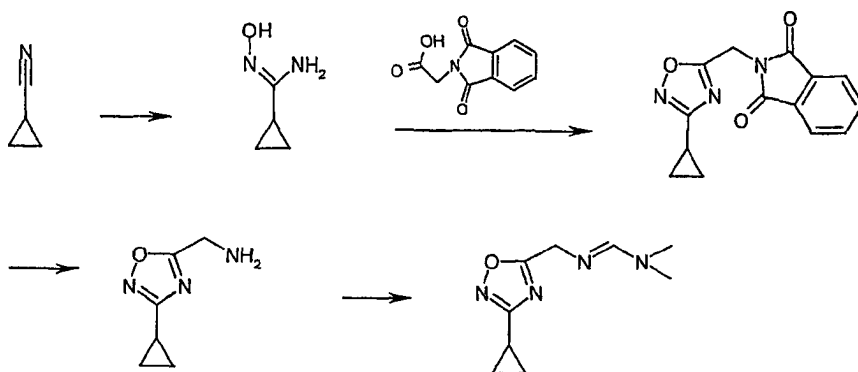
**[0029]** Gemäß Schema 1 kann eine Verbindung der Formel I wie nachstehend hergestellt werden: Eine entsprechende Verbindung der Formel VII, ein R<sup>1</sup>-substituiertes 2H-3,1-Benzoxazin-2,4(1H)-dion und (2,4-Dimethoxy-benzylamino)-essigsäure (VIII), wird in p-Xylol suspendiert und unter Argon für etwa 2 Stunden erhitzt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur findet eine spontane Kristallisation statt. Die erhaltene Verbindung der Formel IX wird in Toluol in Gegenwart von N,N-Dimethyl-p-toluidin gelöst. Dann wird Phosphoroxychlorid zugegeben und die Lösung wird erhitzt und nach Beendigung der Reaktion wird Toluol verdampft. Die erhaltene Verbindung der Formel X wird dann in THF gelöst und zu einem Gemisch einer gekühlten Lösung von Lithiumdiisopropylamid in THF und (E)-(Dimethylamino-methylenamino)essigsäureethylester oder (E/Z)-N'(3-Cyclopropyl[1,2,4]oxadiazol-5-yl-methyl-dimethyl-formamidin gegeben. In einem weiteren Schritt wird die erhaltene Verbindung der Formel XII in einem Gemisch von CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Trifluoressigsäure gelöst und dann mit Trifluormethansulfonsäure behandelt. Die erhaltene Verbindung der Formel XIII wird in herkömmlicher Weise gereinigt. Ein Gemisch von dieser Verbindung und N,N-Dimethyl-p-toluidin wird in Chlorbenzol unter Argon gelöst und Phosphoroxidchlorid oder -bromid wird dann bei Raumtemperatur zugegeben und das Gemisch wird unter Rückfluss erhitzt. Die erhaltene Verbindung der Formel XIV wird durch bekannte Verfahren gereinigt. Wenn „Hal“ in Formel XIV Chlor darstellt, kann eine Verbindung der Formel I durch Reaktion einer Verbindung der Formel XIV, beispielsweise die Verbindung 6-Chlor-8-methoxy-4H-2,5-10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester, mit einem entsprechenden Formylhydrazin der Formel III erhalten werden. Die Reaktion wird in Gegenwart von N,N-Dimethyl-p-toluidin oder N-Ethyl-diisopropylamin oder auch ohne eine Base ausgeführt und wird in Chlorbenzol oder p-Xylol unter Rückfluss erhitzt. Wenn „Hal“ in Formel XIV Brom darstellt, wird eine Verbindung dieser Formel, beispielsweise 6,8-Dibrom-4H-2,5-10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester, mit einer wasserfreien Hydrazinlösung behandelt und die erhaltene feste Verbindung der Formel V kann direkt in dem letzten Reaktionsschritt verwendet werden. Schließlich wird eine Verbindung der Formel I durch Erhitzen eines Gemisches einer Verbindung der Formel V in Orthoameisensäuretriethylester enthaltendem Ethanol unter Rückfluss erhitzt.

Herstellung der Ausgangsmaterialien  
Schema 2

**[0030]** R<sup>1</sup> in Schema 2 hat die vorstehend angegebene Bedeutung.

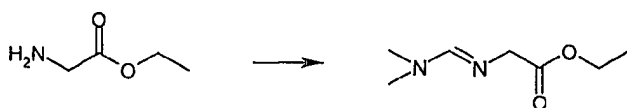
**[0031]** Gemäß Schema 2 wird das Ausgangsmaterial der Formel VII hergestellt. Eine Verbindung der Formel XV wird in herkömmlicher Weise zu der entsprechenden 2-Amino-benzoesäure der Formel XVI hydriert. Diese Verbindung wird dann in Dioxan gelöst und mit Bis(trichlormethyl)carbonat unter Rückfluss behandelt.

## Schema 3



**[0032]** Schema 3 beschreibt die Herstellung von bekannten Ausgangsmaterialien. Die Verfahren zur Herstellung von diesen Verbindungen sind auch bekannt oder können in analoger Weise zu bekannten Verfahren ausgeführt werden. Beispielsweise wird N-[(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]phthalimid durch Reaktion von N-Phthaloylglycin in DMF und 1,1'-Carbonyldiimidazol und gefolgt von der Zugabe von Cyclopropancarboxamidoxim hergestellt. Das erhaltene N-[(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]phthalimid wird dann in 1,2-Dichlorethan gelöst und N-Methylhydrazin wird zugegeben. Das erhaltene 4-(Aminomethyl)-3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol wird dann mit N,N-Dimethylformaldehyddiethylacetal behandelt und auf etwa 130°C erhitzt, und das gewünschte Ausgangsmaterial, (E/Z)-N'-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-N,N-dimethylformamidin, wird erhalten.

## Schema 4



**[0033]** Gemäß Schema 4 kann das Ausgangsmaterial, (E)-(Dimethylamino-methylenamino)essigsäureethylester, aus einem Gemisch von Glycin und N,N-Dimethylformaldehyddiethylacetal in Ethanol hergestellt werden.

**[0034]** Wie früher erwähnt, besitzen die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verwendbare Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen Liganden für GABA A-Rezeptoren darstellen, die die  $\alpha 5$ -Untereinheit enthalten, und deshalb bei der Therapie, wo Gedächtnisverbesserung erforderlich ist, verwendbar sind.

**[0035]** Die Verbindungen wurden gemäß dem nachstehend angegebenen Test versucht.

## Membranherstellung und Bindungsassay

**[0036]** Die Affinität von Verbindungen an GABA A-Rezeptoruntertypen wurde durch Konkurrenz von [<sup>3</sup>H]Flumazenil (85 Ci/mMol; Amersham)-Binden an SF9-Zellen, die Rattenrezeptoren der Zusammensetzung  $\alpha 1\beta 3\gamma 2$ ,  $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ ,  $\alpha 3\beta 3\gamma 2$  und  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$  exprimieren, gemessen.



**[0037]** Zellpellets wurden in Krebs-Tris-Puffer (4,8 mM KCl, 1,2 mM CaCl<sub>2</sub>, 1,2 mM MgCl<sub>2</sub>, 120 mM NaCl, 15 mM Tris; pH 7,5; Bindungsassaypuffer) suspendiert, mit einem Polytron für ca. 15 s auf Eis homogenisiert und in UZ für 30 min bei 4°C (100000 g; Rotor: TFT 4594 = 300000 U/min) zentrifugiert. Die Zellpellets wurden in Krebs-Tris-Puffer resuspendiert und durch Polytron für ca. 15 s auf Eis homogenisiert. Aliquote Mengen von 1 ml wurden hergestellt, Protein wurde gemessen (Bradford-Verfahren) und die erhaltenen Membran-aliquoten Mengen wurden bei -70°C gelagert.

**[0038]** Radioliganden-Bindungsassays wurden in einem Volumen von 200 µl (96-Vertiefungs-Platten) ausgeführt, die 100 µl Zellen, [<sup>3</sup>H]Flumazenil bei einer Konzentration von 1 nM für α1α2α3-Untereinheiten und 0,5 nM für α5-Untereinheiten und die Testverbindung im Bereich von 10<sup>-10</sup> – 3 × 10<sup>-6</sup> M enthielten. Unspezifisches Binden wurde durch 10<sup>-5</sup> M Diazepam definiert und gibt typischerweise weniger als 5% des Gesamtbindens wieder. Assays wurden zum Einstellen des Gleichgewichts für 1 Stunde bei 4°C inkubiert und auf GF/C-Unifiltern (Packard) durch Filtration, unter Verwendung eines Packard-Ernters und Waschen mit eiskaltem Waschpuffer (50 mM Tris; pH 7,5) geerntet. Nach Trocknen wurde auf dem Filter zurückbehaltene Radioaktivität durch Flüssigszintillationszählen nachgewiesen. Ki-Werte wurden unter Verwendung von Excel-Fit (Microsoft) berechnet und sind die Mittelwerte von zwei Bestimmungen.

**[0039]** Die Verbindungen der beigefügten Beispiele wurden in dem vorstehend beschriebenen Assay getestet, und von allen wurde gefunden, dass sie einen Ki-Wert für den Austausch von [<sup>3</sup>H]Flumazenil von α5-Untereinheiten von dem Ratten GABA A-Rezeptor von 100 nM oder weniger besitzen. In einer bevorzugten Ausführungsform sind die erfindungsgemäßen Verbindungen selektiv für die α5-Untereinheit, bezogen auf die α1-, α2- und α3-Untereinheit.

**[0040]** In der nachstehenden Tabelle werden die Aktivitätsdaten für einige bevorzugten Verbindungen gezeigt:

Beispiel Nr.	Ki [nM] ra1	Ki [nM] ra2	Ki [nM] ra3	Ki [nM] ra5
1	30,6	57,6	39,2	1,3
6	407,8	361,5	148,8	10,8
13	34,9	55,5	23,7	1,2
19	480,9	500,1	482,3	14,5
20	802,7	283,9	190,9	10,7
25	95,3	122,8	107,4	5,9
37	295,8	266,1	162,0	8,2
47	694,5	224,6	100,3	13,1
50	1002,9	409,4	220,1	14,4
54	64,6	148,0	108,2	12,9
69	359,8	308,4	158,1	7,0
61	67,3	53,0	18,9	1,3
63	12,5	10,7	5,6	0,6

**[0041]** Die Verbindungen der Formel I sowie deren pharmazeutisch anwendbaren Säureadditionssalze können als Arzneimittel, beispielsweise in Form von pharmazeutischen Zubereitungen, verwendet werden. Die pharmazeutischen Zubereitungen können oral, beispielsweise in Form von Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreicht werden. Die Verabreichung kann jedoch auch rektal, beispielsweise in Form von Suppositorien, oder parenteral, beispielsweise in Form von Injektionslösungen, bewirkt werden.

**[0042]** Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze können mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Exzipienten für die Herstellung von Tabletten, beschichteten Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln verarbeitet werden. Lactose, Maisstärke oder Derivative davon, Talkum, Stearinsäure oder ihre Salze, usw. können als solche Exzipienten beispielsweise für Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln verwendet werden. Geeignete Exzipienten für Weichgelatine kapseln sind beispielsweise Pflanzenöle, Wachse, Fette, halb feste und flüssige Polyole, usw.

**[0043]** Geeignete Exzipienten für die Herstellung von Lösungen und Sirupen sind beispielsweise Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glucose, usw.

**[0044]** Geeignete Exzipienten für Injektionslösungen sind beispielsweise Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin, Pflanzenöle, usw.

**[0045]** Geeignete Exzipienten für Suppositorien sind beispielsweise natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette, halbflüssige oder flüssige Polyole, usw.

**[0046]** Darüber hinaus können pharmazeutische Zubereitungen Konservierungsmittel, Solubilisatoren, Stabilisatoren, Benetzungsmittel, Emulgatoren, Süßungsmittel, Färbemittel, Geschmacksmittel, Salze zum Variieren des osmotischen Drucks, Puffer, Maskierungsmittel oder Antioxidanzien enthalten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Substanzen enthalten.

**[0047]** Die Dosierung kann innerhalb breiter Grenzen variieren und wird natürlich den individuellen Erfordernissen in jedem besonderen Fall angepasst sein. Im Allgemeinen sollte im Fall von oraler Verabreichung eine tägliche Dosierung von etwa 10 bis 1000 mg pro Person einer Verbindung der allgemeinen Formel I geeignet sein, obwohl die vorstehende obere Grenze auch, falls erforderlich, überschritten werden kann.

**[0048]** Die nachstehenden Beispiele erläutern die vorliegende Erfindung, ohne sie zu begrenzen. Alle Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben.

#### Zwischenprodukt A

##### (2,4-Dimethoxy-benzylamino)-essigsäure

**[0049]** Dieses Zwischenprodukt ist bekannt<sup>1</sup> und kann durch auf dem Fachgebiet bekannte Verfahren hergestellt werden, beispielsweise in der nachstehenden Weise:

**[0050]** Glycin (100 g, 1,33 Mol) wurde in 1 N NaOH (1,6 l) gelöst und mit einer Lösung von 2,4-Dimethoxybenzaldehyd (200 g, 1,20 Mol) in MeOH (800 ml) behandelt. Die erhaltene Lösung wurde über 10% Pd/C (40 g) bei 1,1 bar H<sub>2</sub> für 2 h bei RT hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit MeOH (500 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde auf ca. 2 l durch Abdestillieren von dem gesamten MeOH auf konzentriert. Die erhaltene, basische wässrige Lösung wurde in Eis gekühlt und mit 3 N HCl (ca. 500 ml) auf pH 4 angesäuert, unter Veranlassen, Produkt auszufallen. Der weiße Feststoff wurde abfiltriert und mit Eiswasser (200 ml) gewaschen. Die feuchten Kristalle wurden bei 60°C, zuerst bei 25 mbar über Nacht, dann bei 0,1 mbar für 8 h getrocknet. Man erhielt 232 g (85%), was mit 3% NaCl verunreinigt war, jedoch es wurde ohne weitere Reinigung verwendet. Fp. 115°C. m/z 225 (M).

#### Zwischenprodukt B

##### (E)-(Dimethylamino-methylenamino)-essigsäureethylester

**[0051]** Dieses Zwischenprodukt ist bekannt<sup>2</sup> und kann durch auf dem Fachgebiet bekannte Verfahren hergestellt werden, beispielsweise in der nachstehenden Weise:

#### Verfahren A

**[0052]** Ein Gemisch von Glycin (69,8 ml, 0,8 Mol) und N,N-Dimethylformamid diethylacetal (69,8 ml, 4,0 Mol) wurde unter Rückfluss erhitzt und das gebildete Ethanol wurde mit Hilfe einer Dean-Stark-Fallen-Destillation entfernt. Ausbeute: 108,4 g (86%): Siedepunkt 120–122°C/28 mbar.

## Verfahren B

**[0053]** Glycinethylester-HCl wurde in Portionen in 10%iger wässriger  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  gelöst. Die erhaltene Lösung wurde mit NaCl gesättigt, filtriert und das Filtrat zweimal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (400 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet, filtriert und vorsichtig eingedampft. Der Rückstand wurde bei 45°C/18 mbar destilliert. Man erhielt Glycinethylester (32 g, 43%) als eine farblose Flüssigkeit.

**[0054]** Glycinethylester (35 g, 339 mMol) wurde in N,N-Dimethylformamiddiethylacetal (64 ml, 373 ml) gelöst und auf 130°C erhitzt. Ethanol (ca. 20 ml) wurde mit Hilfe einer Dean-Stark-Falle abdestilliert. Der Rückstand wurde bei 110°C/18 mbar abdestilliert. Man erhielt eine gelbliche Flüssigkeit (52 g, 97%). m/z 159 (M + H).

## Zwischenprodukt C

(E/Z)-N'-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-N,N-dimethyl-formamidin

## Schritt 1

N-[(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]phthalimid

**[0055]** N-Phthaloylglycin (90,7 g, 442 mMol) wurde in Portionen (aufgrund von Klumpenbildung) in DMF (500 ml) gelöst. 1,1'-Carbonyldiimidazol (78,9 g, 486 mMol) wurde in Portionen (Achtung, CO-Entwicklung) zugegeben. Die erhaltene Suspension wurde 20 min auf 80°C erhitzt und dann auf RT gekühlt, dann wurde Cyclopropancarboxamidoxim<sup>1</sup> zugegeben und für 2 h auf 110°C erhitzt. Die Lösung wurde auf RT gekühlt, dann in Wasser (4 l) gegossen, 15 min gerührt, filtriert, mit Wasser (400 ml) gewaschen und getrocknet. (Ausbeute: 104 g (87%). Fp. 115°C m/z 269 (M).

## Schritt 2

4-(Aminomethyl)-3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol

**[0056]** N-[(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]phthalimid (104 g, 387 mMol) wurde in 1,2-Dichlorethan (500 ml) gelöst, N-Methylhydrazin (22,4 ml, 426 mMol) wurde zugegeben und die Lösung wurde 5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wurde in Eis gekühlt, der Niederschlag (2-Methyl-2,3-dihydro-phthalazin-1,4-dion) wurde abfiltriert und mit 1,2-Dichlorethan (100 ml) gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft und der Rückstand bei 70°C/0,4 mbar (Badtemperatur 100–150°C) destilliert. Ausbeute: 39,3 g (73%). m/z 139 (M).

## Schritt 3

(E/Z)-N'-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-N,N-dimethyl-formamidin

**[0057]** 4-(Aminomethyl)-3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol (39,3 g, 282 mMol) wurde in N,N-Dimethylformaldehyddiethylacetal (77 ml, 451 mMol) gelöst und auf 130°C erhitzt, bis alles freigesetzte EtOH abdestilliert war (Hickmann-Kühler). Vakuum wurde dann angewendet, um das erste überschüssige Reagenz zu entfernen und dann wurde das Produkt bei 140–150°C Badtemperatur/0,1 mbar destilliert. Ausbeute: 49,3 g (90%). m/z 195 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 1

3-Methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

## Schritt 1

6-Methoxy-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dion

**[0058]** Dieses Zwischenprodukt ist bekannt<sup>3</sup> und kann durch auf dem Fachgebiet bekannte Verfahren hergestellt werden, beispielsweise in der nachstehenden Weise:

**[0059]** 2-Amino-5-methoxybenzoesäure (19,3 g, 115 mMol) wurde in Dioxan (200 ml) gelöst, mit Bis(trichlor-methyl)carbonat (11,3 g, 38 mMol) behandelt und 1 h unter Rückfluss erhitzt. Die Suspension wurde auf RT gekühlt, die Kristalle abfiltriert und mit Dioxan (20 ml) gewaschen. Die Mutterlauge wurde eingedampft und der

Rückstand aus Essigsäureethylester kristallisiert. Ausbeute: 20,9 g (94%). Fp. 244°C (Zersetzung). m/z 193 (M).

#### Schritt 2

##### 4-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion

**[0060]** 6-Methoxy-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dion (23 g, 119 mMol) und (2,4-Dimethoxy-benzylamino)essigsäure<sup>1</sup> (27 g, 120 mMol) wurden in p-Xylol (500 ml) suspendiert und unter Argon unter Rückfluss (140°C) 2 h erhitzt. Die heiße Lösung wurde auf RT abkühlen lassen, während spontane Kristallisation stattfand. Die Kristalle wurden abfiltriert und mit p-Xylol (50 ml) gewaschen. Ausbeute: 39 g (92%). Fp. 196°C. m/z 356 (M).

#### Schritt 3

##### 2-Chlor-4-(2,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-3,4-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-on

**[0061]** 4-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion (23,7 g, 67 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (19,2 ml, 133 mMol) wurden in Toluol (200 ml) vermischt und auf 100°C erhitzt. Dann wurde tropfenweise Phosphoroxidchlorid (6,7 ml, 73 mMol) zugegeben und das Erhitzen auf 100°C wurde für 2,5 h fortgesetzt. Die erhaltene dunkelrote Lösung wurde zur Trockne eingedampft und der Rückstand erneut in THF (150 ml) gelöst und direkt in dem anschließenden Schritt verwendet.

#### Schritt 4

##### 5-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-8-methoxy-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester

**[0062]** Hexamethyldisilazan (48,5 ml, 66 mMol) wurde in THF (150 ml) gelöst, unter Argon auf -70°C gekühlt und langsam mit einer 1,6 M-Lösung von n-Butyllithium in Hexan (145 ml, 233 mMol) behandelt. Nach Rühren für 1 h bei -70°C wurde eine Lösung von (E)-(Dimethylamino-methylenamino)-essigsäureethylester (21 g, 133 mMol) in THF (50 ml) zugegeben und das Rühren für 1 h bei -70°C fortgesetzt. Dann wurde eine Lösung von 2-Chlor-4-(2,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-3,4-dihydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-on (24,9 g, 66 mMol) in THF (150 ml) bei -70°C zugegeben und anschließend innerhalb ca. 1 h auf 10°C erwärmen lassen, dann erneut auf -30°C gekühlt. Reine Essigsäure (38 ml, 664 mMol) wurde langsam bei -30°C unter Kühlen zugegeben, die trübe Suspension wurde auf 0°C erwärmen lassen, Wasser (40 ml) zugegeben, und die erhaltene Lösung wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt, was zur Bildung eines dicken Niederschlags führte. Die heiße Suspension wurde mit Wasser (450 ml) verdünnt, auf 30°C gekühlt, filtriert und die weißen Kristalle mit THF/Wasser 1 : 1 (400 ml) gewaschen und bei 25 mbar/60°C getrocknet. Ausbeute: 16,7 g (56%). Fp. 204°C m/z 451 (M).

#### Schritt 5

##### 8-Methoxy-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester

**[0063]** 5-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-8-methoxy-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester (9,8 g, 22 mMol) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) suspendiert, in Eis gekühlt und langsam mit Trifluoressigsäure (50 ml) verdünnt. Die erhaltene klare Lösung wurde bei 5°C mit Trifluormethansulfonsäure (3,8 ml, 44 mMol) behandelt. Die nun rote Lösung wurde 2 h bei RT gerührt, zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) und 2 × 10% NaHCO<sub>3</sub> (500 ml) extrahiert. Das Rohprodukt (ca. 10 g) wurde mit heißem Essigsäureethylester (100 ml) digeriert, abkühlen lassen und die weißen Kristalle (5,6 g, 85%) wurden abfiltriert. Fp. 240°C m/z 301 (M).

#### Schritt 6

##### 6-Chlor-8-methoxy-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester

**[0064]** 8-Methoxy-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester (7,5 g, 25 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (10,8 ml, 75 mMol) wurden in Chlorbenzol (80 ml) unter Argon vermischt. Phosphoroxidchlorid (3,4 ml, 37 mMol) wurde bei RT zugegeben und das Gemisch 3,5 h unter Rückfluss erhitzt. Die erhaltene Lösung wurde auf RT gekühlt, mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton 100 : 15 (300 ml) verdünnt und direkt

durch Flashchromatographie an Kieselgel in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Aceton 100 : 15 gereinigt. Das weiße Produkt wurde durch Auflösung in heißem Essigsäureethylester (300 ml) umkristallisiert, aufkonzentriert, bis die Ausfällung begann (ca. 100 ml). Ausbeute: 7 g (88%). Fp. 186°C m/z 301 (M).

## Schritt 7

## 3-Methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0065]** 6-Chlor-8-methoxy-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester (0,1 g, 0,31 mMol), Formylhydrazin (41 mg, 0,69 mMol) und N-Ethyl-diisopropylamin (0,054 ml, 0,31 mMol) wurden in Chlorbenzol (1 ml) für 4 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Wasser extrahiert, die organische Schicht wurde getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /MeOH 30 : 1 gereinigt. Fp. 197°C m/z 325 (M).

## Beispiel 2

## 3-Methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

## Schritt 1

## 6-Methyl-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dion

**[0066]** Dieses Zwischenprodukt ist bekannt und kann durch auf dem Fachgebiet bekannte Verfahren hergestellt werden, beispielsweise in der nachstehenden Weise:

**[0067]** Ein Gemisch von 2-Amino-5-methylbenzoesäure (45,2 g, 0,30 Mol) und Chlorameisensäureethylester (31,4 ml, 0,33 Mol) in Dioxan (250 ml) wurde 4,5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde Acetylchlorid (50 ml) zugegeben und das Erhitzen unter Rückfluss für weitere 4 h fortgesetzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und der erhaltene Feststoff mit tert-Butylmethylether : Heptan (1 : 1, 400 ml) durch Erhitzen unter Rückfluss für 1 h digeriert. Der Feststoff wurde dann abfiltriert und mit tert-Butylmethylether : Heptan (1 : 1, 80 ml) gewaschen. Ausbeute: 47,7 g (90%). m/z 177 (M).

## Schritt 2

## 4-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion

**[0068]** Eine Suspension von 6-Methyl-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)dion (18,3 g, 103 mMol), enthaltend (2,4-Dimethoxy-benzylamino)essigsäure (25,6 g, 114 mMol) in p-Xylol (125 ml), wurde 2,5 h unter Rückfluss (150°C) erhitzt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag abfiltriert und mit p-Xylol (2 × 20 ml) gewaschen. Ausbeute: 34,1 g (97%), m/z 341 (MH).

## Schritt 3

## 2-Chlor-4-(2,4-dimethoxy-benzyl)-7-methyl-3,4-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-on

**[0069]** 4-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion (34,0 g, 100 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (28,9 ml, 200 mMol) wurden in Toluol (100 ml) vermischt und auf 100°C erhitzt. Dann wurde Phosphoroxychlorid (10,1 ml, 110 mMol) tropfenweise zugegeben und das Erhitzen auf 100°C wurde für 2,5 h fortgesetzt. Die erhaltene dunkelrote Lösung wurde direkt in dem anschließenden Schritt verwendet.

## Schritt 4

## 5-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-8-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester

**[0070]** Hexamethyldisilazan (68,7 ml, 330 mMol) wurde in THF (350 ml) gelöst, unter Argon auf -70°C gekühlt und langsam mit einer 1,6 M-Lösung von n-BuLi in Hexan (206 ml, 330 mMol) behandelt. Nach Rühren für 1 h bei -70°C wurde eine Lösung von (E)-(Dimethylamino-methylenamino)essigsäureethylester (31,6 g, 200 mMol) in THF (30 ml) zugegeben und das Rühren 1 h bei -70°C fortgesetzt. Dann wurde eine Lösung von

2-Chlor-4-(2,4-dimethoxy-benzyl)-7-methyl-3,4-dihydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-on (35,9 g, 100 mMol) (hergestellt wie vorstehend beschrieben) bei  $-70^{\circ}\text{C}$  zugegeben, und anschließend auf  $10^{\circ}\text{C}$  innerhalb 1 h erwärmen lassen, dann erneut auf  $-30^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Nach 30 min wurde Essigsäure (57 ml) bei  $-30^{\circ}\text{C}$  zugegeben und die Suspension wurde auf Raumtemperatur erwärmen lassen und Wasser (57 ml) zugegeben und das erhaltene Gemisch 14 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und dann in DCM (300 ml) gelöst. Diese Lösung wurde dann mit HCl (1 M,  $2 \times 100$  ml) und 10%iger Natriumhydrogencarbonatlösung (100 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel durch Elution mit EtOAc. Ausbeute: 17,6 g (41%). m/z 436 ( $\text{MH}^+$ ).

## Schritt 5

## 8-Methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester

**[0071]** 5-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-8-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester (9,8 g, 23 mMol) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) suspendiert, in Eis gekühlt und langsam mit Trifluoressigsäure (30 ml) verdünnt. Die erhaltene Lösung wurde bei  $5^{\circ}\text{C}$  mit Trifluormethansulfonsäure (3,0 ml, 34 mMol) behandelt. Die rote Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann eingedampft und in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) gelöst, mit 10%igem Natriumhydrogencarbonat ( $2 \times 5$  ml) gewaschen und die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Verreibung mit EtOAc. Ausbeute: 9,55 g (92%). m/z 283 ( $\text{M} - \text{H}^-$ ).

Schritt 6 und Schritt 7 (ohne Isolierung von 6-Chlor-8-methyl-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester)

## 6-Chlor-8-methyl-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester und 3-Methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0072]** 8-Methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester (9,5 g, 33 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (14,4 ml, 99 mMol) wurden in Chlorbenzol (100 ml) unter Argon vermischt. Phosphoroxychlorid (4,6 ml, 50 mMol) wurde bei Raumtemperatur zugegeben und das erhaltene Gemisch 1,5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und in dem anschließenden Schritt verwendet. Das Gemisch wurde in Chlorbenzol (100 ml) gelöst und dann N,N-Ethyl-diisopropylamin (5,7 ml, 33 mMol) und Formylhydrazin (4,4 g, 66 mMol) zugegeben und das erhaltene Gemisch 4 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) und Wasser (20 ml) gelöst. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel durch Elution mit EtOAc. Ausbeute: 2,85 g (28%). m/z 310 ( $\text{MH}^+$ ). Fp.  $236-238^{\circ}\text{C}$

## Beispiel 3

## 3-Isopropyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

## Schritt 1

## 6-Isopropyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion

**[0073]** Ein Gemisch von 2-Amino-5-isopropylbenzoesäure (30 g, 16,7 mMol) und Chlorameisensäureethylester (1,75 ml, 18,4 mMol) in Dioxan (20 ml) wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde Acetylchlorid (1,4 ml) zugegeben und das Erhitzen unter Rückfluss für weitere 3 h fortgesetzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und der erhaltene Feststoff mit tert-Butylmethylether : Heptan (1 : 1, 20 ml) durch Erhitzen unter Rückfluss für 1 h digeriert. Der Feststoff wurde dann abfiltriert und mit tert-Butylmethylether : Heptan (1 : 1, 10 ml) gewaschen. Ausbeute: 3,1 g (89%). m/z 204 ( $\text{M} - \text{H}^-$ ).

## Schritt 2

## 4-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-7-isopropyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion

**[0074]** Eine Suspension von 6-Isopropyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion (3,0 g, 15 mMol), enthaltend (2,4-Dimethoxy-benzylamino)essigsäure (3,7 g, 16 mMol) in p-Xylol (40 ml), wurde 2,5 h unter Rückfluss ( $150^{\circ}\text{C}$ ) erhitzt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag abfiltriert und mit p-Xylol ( $2 \times 20$  ml) gewaschen. Ausbeute: 4,9 g (90%). m/z 367 ( $\text{M} - \text{H}^-$ ).

## Schritt 3

## 2-Chlor-4-(2,4-dimethoxy-benzyl)-7-isopropyl-3,4-dihydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-on

**[0075]** 4-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-7-isopropyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion (1,5 g, 4,1 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (1,76 ml, 12,2 mMol) wurden in Toluol (8 ml) vermischt und auf 100°C erhitzt. Dann wurde Phosphoroxychlorid (559 µl, 6,1 mMol) tropfenweise zugegeben und das Erhitzen auf 100°C wurde für 2,5 h fortgesetzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und in THF (10 ml) gelöst und wurde direkt im anschließenden Schritt verwendet.

## Schritt 4

## 5-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-8-isopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester

**[0076]** Hexamethyldisilazan (2,8 ml, 13,4 mMol) wurde in THF (25 ml) gelöst, unter Argon auf -70°C gekühlt und langsam mit einer 1,6 M-Lösung von n-BuLi in Hexan (8,4 ml, 13,4 mMol) behandelt. Nach Rühren für 1 h bei -70°C wurde eine Lösung von (E)-(Dimethylamino-methylenamino)essigsäureethylester (1,28 g, 8,1 mMol) in THF (5 ml) zugegeben und das Rühren wurde 1 h bei -70°C fortgesetzt. Dann wurde eine Lösung von 2-Chlor-4-(2,4-dimethoxy-benzyl)-7-isopropyl-3,4-dihydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-on (1,59 g, 4,1 mMol) (hergestellt wie vorstehend beschrieben) bei -70°C zugegeben und anschließend innerhalb 1 h auf 10°C erwärmen lassen, dann erneut auf -30°C gekühlt. Nach 30 min wurde Essigsäure (3,0 ml) bei -30°C zugegeben und die Suspension wurde auf Raumtemperatur erwärmen lassen und Wasser (3,0 ml) zugegeben und das erhaltene Gemisch 14 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und dann in DCM (30 ml) gelöst. Diese Lösung wurde dann mit HCl (1 M, 2 × 15 ml) gewaschen und Natriumhydrogencarbonat (gesättigt, 10 ml) zugegeben, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel durch Elution mit EtOAc : Hexan (19 : 1). Ausbeute: 1,9 g (99%). m/z 464 (MH<sup>+</sup>).

## Schritt 5

## 8-Isopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester

**[0077]** 5-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-8-isopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester (410 mg, 0,9 mMol) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,0 ml) suspendiert, in Eis gekühlt und langsam mit Trifluoressigsäure (2,0 ml) verdünnt. Die erhaltene Lösung wurde bei 5°C mit Trifluormethansulfonsäure (1,0 ml, 1,3 mMol) behandelt. Die rote Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann eingedampft und in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) gelöst, mit Natriumhydrogencarbonat (10%, 2 × 5 ml) gewaschen und die organische Schicht wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Verreibung mit EtOAc. Ausbeute: 250 mg (90%). m/z 313 (MH).

## Schritt 6

## 6-Chlor-8-isopropyl-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester

**[0078]** 8-Isopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester (1,8 g, 5,6 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (2,4 ml, 16,9 mMol) wurden in Chlorbenzol (10 ml) unter Argon vermischt. Phosphoroxychlorid (771 µl, 8,4 mMol) wurde bei Raumtemperatur zugegeben und das erhaltene Gemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft. Chromatographie an Kieselgel durch Elution mit EtOAc. Ausbeute: 1,3 g (68%).

## Schritt 7

## 3-Isopropyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0079]** 6-Chlor-8-isopropyl-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester (50 mg, 0,15 mMol), Formylhydrazin (10 mg, 0,17 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (24 µl, 0,17 mMol) wurden in Chlorbenzol (2 ml) für 10 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann eingedampft. Chromatographie durch präparative HPLC. Ausbeute: 8,7 mg (17%) m/z 338 (M) Fp. 160–163°C

## Beispiel 4 (Verfahren A)

## 3-Brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

## Schritt 1

## 4-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-7-brom-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion

**[0080]** Eine Suspension von 6-Brom-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)dion (22,0 g, 91 mMol), enthaltend (2,4-Dimethoxy-benzylamino)essigsäure (22,5 g, 100 mMol) in p-Xylol (200 ml), wurde 1 h unter Rückfluss (150°C) erhitzt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag abfiltriert und mit p-Xylol (100 ml) gewaschen. Ausbeute: 33,5 g (91%) m/z 403/405 (M).

## Schritt 2

## 2-Chlor-4-(2,4-dimethoxy-benzyl)-7-brom-3,4-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-on

**[0081]** 4-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-7-Brom-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion (3,0 g, 7,4 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (2,1 ml, 14,8 mMol) wurden in Toluol (30 ml) vermischt und auf 100°C erhitzt. Dann wurde tropfenweise Phosphoroxychlorid (745 µl, 8,1 mMol) zugegeben und das Erhitzen auf 100°C wurde für 2,5 h fortgesetzt. Die erhaltene dunkelrote Lösung wurde eingedampft und der Rückstand in THF (10 ml) gelöst und direkt im anschließenden Schritt verwendet.

## Schritt 3

## 5-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-8-brom-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester

**[0082]** Hexamethyldisilazan (5,1 ml, 24,4 mMol) wurde in THF (30 ml) gelöst, unter Argon auf -70°C gekühlt und langsam mit einer 1,6 M-Lösung von n-BuLi in Hexan (14,5 ml, 23,2 mMol) behandelt. Nach Rühren für 1 h bei -70°C wurde eine Lösung von (E)-(Dimethylamino-methylenamino)essigsäureethylester (2,34 g, 14,8 mMol) in THF (10 ml) zugegeben und das Rühren für 1 h bei -70°C fortgesetzt. Dann wurde eine Lösung von 2-Chlor-4-(2,4-dimethoxy-benzyl)-7-brom-3,4-dihydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-on (3,1 g, 7,4 mMol) in THF (10 ml) (hergestellt wie vorstehend beschrieben) bei -70°C zugegeben, und anschließend innerhalb 1 h auf 10°C erwärmen lassen, dann erneut auf -30°C gekühlt. Nach 30 min wurde Essigsäure (8 ml) bei -30°C zugegeben und die Suspension wurde auf Raumtemperatur erwärmen lassen und Wasser (8 ml) zugegeben und das erhaltene Gemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und dann in DCM (30 ml) gelöst. Diese Lösung wurde dann mit HCl (1 M, 2 × 15 ml) und Natriumhydrogencarbonat (gesättigt, 10 ml) gewaschen, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel durch Elution mit EtOAc. Ausbeute: 0,9 g (24%). m/z 500/502 (M).

## Schritt 4

## 8-Brom-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester

**[0083]** 5-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-8-brom-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester (2,6 g, 5,2 mMol) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml), gekühlt in Eis, suspendiert und langsam mit Trifluoressigsäure (11,9 ml) verdünnt. Die erhaltene Lösung wurde bei 5°C mit Trifluormethansulfonsäure (680 µl, 7,8 mMol) behandelt. Die rote Lösung wurde bei Raumtemperatur für 1,5 h gerührt. Das Gemisch wurde dann eingedampft und in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) gelöst, mit Natriumhydrogencarbonat (10%, 2 × 25 ml) gewaschen und die organische Schicht wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Verreibung mit EtOAc. Ausbeute: 1,8 g (100%). m/z 350/352 (M).

## Schritte 5 und 6

## 6,8-Dibrom-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester und 8-Brom-6-hydrazin-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester

**[0084]** 8-Brom-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester (0,2 g, 0,6 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (165 µl, 1,1 mMol) wurde in Toluol (5 ml) vermischt, mit Phosphorylbromid



(180 mg, 0,6 mMol) behandelt und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und der Rückstand wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) und Wasser (10 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in THF (10 ml) gelöst und mit einer wasserfreien Hydrazinlösung (1 M, in THF, 2,0 ml, 0,2 mMol) behandelt und das erhaltene Gemisch 12 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und der Feststoff wurde direkt in dem anschließenden Schritt verwendet. m/z 364/366 (M).

## Schritt 7

## 3-Brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0085]** Ein Gemisch von 8-Brom-6-hydrazin-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-carbonsäureethylester (0,4 g, 0,6 mMol) in Ethanol (16 ml), enthaltend Orthoameisensäuretriethylester (285  $\mu\text{l}$ , 1,7 mMol), wurde 18 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft. Chromatographie an Kieselgel durch Elution mit EtOAc. Ausbeute: 4,6 mg (5%). m/z 374/376 (M). Fp. 198–200°C

## Beispiel 4 (Verfahren B)

## 6-Chlor-8-brom-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester

**[0086]** 8-Brom-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester (2,3 g, 6,4 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (2,8 ml, 19,3 mMol) wurden in Chlorbenzol (25 ml) unter Argon vermischt. Phosphoroxychlorid (882  $\mu\text{l}$ , 0,96 mMol) wurde bei Raumtemperatur zugegeben und das erhaltene Gemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft. Chromatographie an Kieselgel durch Elution mit EtOAc. Ausbeute: 1,4 g (59%). m/z 368/370 (M).

## Beispiel 5

## 10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin

## Schritt 1

## 3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-(2,4-dimethoxy-benzyl)-8-methoxy-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on

**[0087]** Hexamethyldisilazan (29 ml, 139 mMol) wurde in THF (250 ml) gelöst, auf  $-70^\circ\text{C}$  gekühlt und langsam mit einer 1,6 M-Lösung von n-BuLi in Hexan (88 ml) behandelt. Nach Rühren für 15 min bei  $-70^\circ\text{C}$  wurde eine Lösung von (E/Z)-N'-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-N,N-dimethyl-formamidin (16,4 g, 840 mMol) in THF (50 ml) innerhalb 15 min zugegeben. Die erhaltene orange Lösung wurde 30 min bei  $-70^\circ\text{C}$  gerührt, dann wurde die rohe Toluollösung von 2-Chlor-4-(2,4-dimethoxy-benzyl)-7-methoxy-3,4-dihydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-on (13,5 g, 42 mMol) innerhalb 15 min zugegeben und das Rühren bei  $-70^\circ\text{C}$  wurde für 30 min fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei  $-70^\circ\text{C}$  mit Essigsäure (30 ml) gestoppt und auf RT erwärmen lassen. Wasser (30 ml) wurde zugegeben und die tiefrote Lösung wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt und dann eingedampft. Der Rückstand wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) gelöst und mit 1 N HCl und 10%  $\text{NaHCO}_3$  extrahiert. Das Produkt kristallisierte direkt aus  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nach Aufkonzentrierung. Ausbeute: 11 g (53%). Fp.  $> 240^\circ\text{C}$  m/z 487 (M).

## Schritt 2

## 3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methoxy-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on

**[0088]** 3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-(2,4-dimethoxy-benzyl)-8-methoxy-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on (5 g, 10,3 mMol) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) gelöst, auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt, dann TFA (30 ml) zugegeben, gefolgt von Trifluormethansulfonsäure (2 ml, 22,9 mMol). Das Gemisch wurde 4 h bei RT gerührt, eingedampft, der Rückstand in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) gelöst und mit 10%  $\text{NaHCO}_3$  extrahiert. Das Produkt fiel nach Verdampfung von  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  aus. Ausbeute: 3 g (86%); Fp.  $245^\circ\text{C}$  m/z 337 (M).

## Schritt 3

[3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methoxy-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-yl]-hydrazin

**[0089]** 3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methoxy-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on (1 g, 3 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (0,856 ml, 5,9 mMol) wurden in Toluol (25 ml) vermischt, mit Phosphorylbromid (0,935 g, 3,3 mMol) behandelt und 15 h unter Rückfluss erhitzt. Toluol wurde verdampft und der Rückstand mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml) und Wasser (50 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet, eingedampft, in THF (50 ml) erneut gelöst und mit einer 1 M-Lösung von wasserfreiem Hydrazin in THF (10 ml, 10 mMol) über Nacht unter Rückfluss behandelt. Das Gemisch wurde eingedampft und direkt an Kieselgel in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  10 : 1 chromatographiert. Man erhielt einen hellbraunen Feststoff (0,4 g, 38%). m/z 352 ( $\text{MH}^+$ ).

## Schritt 4

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

**[0090]** [3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methoxy-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-yl]-hydrazin (0,1 g, 2,8 mMol) und Orthoameisensäuretriethylester (0,142 ml, 0,85 mMol) wurden in Ethanol (8 ml) 14 h unter Rückfluss erhitzt. Die erhaltene Lösung wurde in Eis gekühlt und die weißen Kristalle abfiltriert. Ausbeute: 80 mg (78%). Fp. 252°C m/z 361 (M).

## Beispiel 6

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

## Schritt 1

3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-(2,4-dimethoxy-benzyl)-8-methyl-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on

**[0091]** 4-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion (5,0 g, 14,7 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (6,4 ml, 44,0 mMol) wurden in Toluol (50 ml) vermischt und auf 100°C erhitzt. Dann wurde tropfenweise Phosphoroxychlorid (4,0 ml, 44,0 mMol) zugegeben und das Erhitzen auf 100°C für 2 h wurde fortgesetzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und in THF (2,0 ml) gelöst und direkt im anschließenden Schritt verwendet. Hexamethyldisilazan (10,1 ml, 48,5 mMol) wurde in THF (60 ml) gelöst, unter Argon auf -70°C gekühlt und dann langsam mit einer 1,6 M-Lösung von n-BuLi in Hexan (30,3 ml, 48,5 mMol) behandelt. Nach Rühren für 1 h bei -70°C wurde eine Lösung von (E/Z)-N'-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-N,N-dimethylformamidin (5,7 g, 29,4 mMol) in THF (2 ml) zugegeben und das Rühren 1 h bei -70°C fortgesetzt. Dann wurde eine Lösung von 2-Chlor-4-(2,4-dimethoxy-benzyl)-7-methyl-3,4-dihydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-on (5,28 g, 14,7 mMol) (hergestellt wie vorstehend beschrieben) bei -70°C zugegeben und anschließend auf 10°C innerhalb 1 h erwärmen lassen, dann erneut auf -30°C gekühlt. Nach 30 min wurde Essigsäure (17 ml) bei -30°C zugegeben und die Suspension auf Raumtemperatur erwärmen lassen und Wasser (17 ml) zugegeben und das erhaltene Gemisch 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft und dann erneut in EtOAc (100 ml) gelöst. Diese Lösung wurde dann mit HCl (1 M, 2 × 50 ml) und Natriumhydrogencarbonat (gesättigt, 10 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Filtration an Kieselgel durch Elution mit EtOAc : Hexan (9 : 1). Ausbeute: 4,8 g (69%). m/z 471 (M).

## Schritt 2

3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methyl-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on

**[0092]** 3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-(2,4-dimethoxy-benzyl)-8-methyl-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on (17,5 g, 37,1 mMol) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) suspendiert, in Eis gekühlt und langsam mit Trifluoressigsäure (85,2 ml) verdünnt. Die erhaltene Lösung wurde bei 5°C mit Trifluormethansulfonsäure (4,9 ml, 55,7 mMol) behandelt. Die rote Lösung wurde bei Raumtemperatur 4 h gerührt. Das Gemisch wurde dann eingedampft und in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) gelöst, mit Natriumhydrogencarbonat (10%, 2 × 50 ml) gewaschen und die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Digerierung in EtOAc (100 ml), gefolgt von langsamer Zugabe von Hexan (100 ml). Der erhaltene Feststoff wurde zweimal mit EtOAc : Hexan (1 : 1, 2 × 20 ml) gewaschen. Ausbeute: 9,3 g (78%) m/z 321 (M).

## Schritt 3

## 6-Chlor-3-(3-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-thiomethyl-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen

**[0093]** 3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methyl-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on (9,3 g, 28,8 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (12,5 ml, 86,5 mMol) wurden in Chlorbenzol (100 ml) unter Argon vermischt. Phosphoroxychlorid (4,0 ml, 43,2 mMol) wurde dann bei Raumtemperatur zugegeben und das erhaltene Gemisch 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und dann mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) und Wasser (50 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel durch Elution mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : Aceton (30 : 1). Ausbeute: 3,8 g (39%). m/z 340 ( $\text{MH}^+$ ).

## Schritt 4

## 10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin

**[0094]** Ein Gemisch von 6-Chlor-3-(3-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-thiomethyl-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen (3,0 g, 8,8 mMol), Formylhydrazin (1,1 g, 17,7 mMol) und N,N-Ethyldiisopropylamin (1,5 ml, 8,8 mMol) in Chlorbenzol (30 ml) wurde 2,5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und dann mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) und Wasser (50 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel durch Elution mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : Aceton (30 : 1). Ausbeute: 2,4 g (80%). M/z 346 (MH). Fp. 253–256°C

## Beispiel 7

## 10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin

## Schritte 1 und 2

## 3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-(2,4-dimethoxy-benzyl)-8-brom-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on

**[0095]** 4-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-7-brom-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion (5,0 g, 12,3 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (5,3 ml, 37,0 mMol) wurden in Toluol (20 ml) vermischt und auf 100°C erhitzt. Dann wurde tropfenweise Phosphoroxychlorid (3,4 ml, 37,0 mMol) zugegeben und das Erhitzen auf 100°C wurde 2 h fortgesetzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und in THF (20 ml) gelöst und in dem anschließenden Schritt direkt verwendet. Hexamethyldisilazan (8,5 ml, 40,7 mMol) wurde in THF (60 ml) gelöst, unter Argon auf –70°C gekühlt und langsam mit einer 1,6 M-Lösung von n-BuLi in Hexan (25,5 ml, 40,7 mMol) behandelt. Nach Rühren für 1 h bei –70°C wurde eine Lösung von (E/Z)-N'-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl-methyl)-N,N-dimethyl-formamidin (4,8 g, 24,7 mMol) in THF (2 ml) zugegeben und das Rühren bei –70°C für 1 h fortgesetzt. Dann wurde eine Lösung von 2-Chlor-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-7-brom-3,4-dihydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-on (5,26 g, 12,4 mMol) (hergestellt wie vorstehend beschrieben) bei –70°C zugegeben und anschließend auf 10°C innerhalb 1 h erwärmen lassen; dann erneut auf –30°C gekühlt. Nach 30 min wurde Essigsäure (14 ml) bei –30°C zugegeben und die Suspension wurde auf Raumtemperatur erwärmen lassen und Wasser (14 ml) zugegeben und das erhaltene Gemisch bei Raumtemperatur 1,5 h gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft und dann erneut in EtOAc (100 ml) gelöst. Diese Lösung wurde dann mit HCl (1 M, 2 × 50 ml) und Natriumhydrogencarbonat (gesättigt, 10 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Filtration an Kieselgel durch Elution mit EtOAc : Hexan (9 : 1). Ausbeute: 2,0 g (31%). m/z 536/538 (M).

## Schritt 3

## 3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-brom-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on

**[0096]** 3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-(2,4-dimethoxy-benzyl)-8-brom-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on (1,1 g, 2,0 mMol) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 ml) suspendiert, in Eis gekühlt und langsam mit Trifluoressigsäure (4,7 ml) verdünnt. Die erhaltene Lösung wurde bei 5°C mit Trifluormethansulfonsäure (266 µl, 3,0 mMol) behandelt. Die rote Lösung wurde 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann eingedampft und in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) gelöst, mit Natriumhydrogencarbonat (gesättigt, 10 ml) gewaschen und die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Verreibung mit EtOAc. Ausbeute: 772 mg (100%). m/z 385/387 (M – H<sup>+</sup>).

## Schritt 4

## 6-Chlor-3-(3-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-brom-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen

**[0097]** 3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-brom-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on (1,1 g, 20,3 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (881 µl, 6,1 mMol) wurden in Chlorbenzol (8 ml) unter Argon vermischt. Phosphoroxychlorid (279 µl, 3,1 mMol) wurde dann bei Raumtemperatur zugegeben und das erhaltene Gemisch 2,5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und dann mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) und Wasser (25 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel durch Elution mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : Aceton (30 : 1). Ausbeute: 550 mg (67%). m/z 403/405 (M – H<sup>-</sup>).

## Schritt 5

## 10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin

**[0098]** Ein Gemisch von 6-Chlor-3-(3-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-brom-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen (150,0 mg, 0,37 mMol), Formylhydrazin (245,0 mg, 0,41 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (59 µl, 0,41 mMol) in Chlorbenzol (6 ml) wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft. Chromatographie an Kieselgel durch Elution mit CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> : Aceton (30 : 1). Ausbeute: 94 mg (62%). M/z 410/412 (M). Fp. 259–261°C

## Beispiel 8

## 10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-methylsulfanyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin

## Schritt 1

## 6-Methylsulfanyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion

**[0099]** Dieses Zwischenprodukt ist bekannt und kann durch auf dem Fachgebiet bekannte Verfahren hergestellt werden, beispielsweise in der nachstehenden Weise:

**[0100]** Ein Gemisch von 2-Amino-5-methylbenzoesäure (4,9 g, 26,7 mMol) und Chlorameisensäureethylester (2,9 ml, 30,0 mMol) in Dioxan (25 ml) wurde 2 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde Acetylchlorid (2,3 ml) zugegeben und das Erhitzen unter Rückfluss für weitere 3 h fortgesetzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und der erhaltene Feststoff mit tert-Butylmethylether : Heptan (1 : 1, 20 ml) durch Erhitzen unter Rückfluss für 1 h digeriert. Der Feststoff wurde dann abfiltriert und mit tert-Butylmethylether : Heptan (1 : 1, 10 ml) gewaschen. Ausbeute: 4,8 g (85%). m/z 208 (M – H<sup>-</sup>).

## Schritt 2

## 4-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methylsulfanyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion

**[0101]** Eine Suspension von 6-Methylsulfanyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion (4,8 g, 23 mMol), enthaltend (2,4-Dimethoxybenzylamino)essigsäure (5,6 g, 25 mMol) in p-Xylol (50 ml), wurde 3 h unter Rückfluss (150°C) erhitzt. Nach Kühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag abfiltriert und mit p-Xylol (2 × 20 ml) gewaschen. Ausbeute: 7,5 g (89%). m/z 373 (MH).

## Schritt 3

## 2-Chlor-4-(2,4-dimethoxy-benzyl)-7-methylsulfanyl-3,4-dihydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-on

**[0102]** 4-(2,4-Dimethoxy-benzyl)-7-methylsulfanyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion (630 mg, 1,7 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (489 µl, 3,4 mMol) wurden in Toluol (5 ml) vermischt und auf 100°C erhitzt. Dann wurde tropfenweise Phosphoroxychlorid (170 µl, 1,9 mMol) zugegeben und das Erhitzen auf 100°C wurde 1 h fortgesetzt. Die erhaltene dunkelrote Lösung wurde direkt in dem anschließenden Schritt verwendet.

## Schritt 4

3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-(2,4-dimethoxy-benzyl)-8-methylsulfanyl-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on

**[0103]** Hexamethyldisilazan (1,2 ml, 5,6 mMol) wurde in THF (10 ml) gelöst, unter Argon auf  $-70^{\circ}\text{C}$  gekühlt und langsam mit einer 1,6 M-Lösung von n-BuLi in Hexan (3,5 ml, 5,6 mMol) behandelt. Nach Rühren für 1 h bei  $-70^{\circ}\text{C}$  wurde eine Lösung von (E/Z)-N'-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-N,N-dimethyl-formamidin (0,66 g, 3,3 mMol) in THF (30 ml) zugegeben und das Rühren für 1 h bei  $-70^{\circ}\text{C}$  fortgesetzt. Dann wurde eine Lösung von 2-Chlor-4-(2,4-dimethoxy-benzyl)-7-methylsulfanyl-3,4-dihydro-benzo[e][1,4]diazepin-5-on (0,67 g, 1,7 mMol) (hergestellt wie vorstehend beschrieben) bei  $-70^{\circ}\text{C}$  zugegeben und anschließend innerhalb 1 h auf  $10^{\circ}\text{C}$  erwärmen lassen, dann erneut auf  $-30^{\circ}\text{C}$  gekühlt. Nach 30 min wurde Essigsäure (4 ml) bei  $-30^{\circ}\text{C}$  zugegeben und die Suspension wurde auf Raumtemperatur erwärmen lassen und Wasser (4 ml) zugegeben und das erhaltene Gemisch 6 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und dann erneut in  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  (20 ml) gelöst. Diese Lösung wurde dann mit HCl (1 M,  $2 \times 30$  ml) und Natriumhydrogencarbonat (gesättigt, 30 ml) gewaschen, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Chromatographie an Kieselgel durch Elution mit EtOAc. Ausbeute: 0,29 g (34%). m/z 504 ( $\text{MH}^+$ ).

## Schritt 5

3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methylsulfanyl-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on

**[0104]**

3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-(2,4-dimethoxy-benzyl)-8-methylsulfanyl-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on (280 mg, 0,6 mMol) wurde in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) suspendiert, in Eis gekühlt und langsam mit Trifluoressigsäure (1,3 ml) verdünnt. Die erhaltene Lösung wurde bei  $5^{\circ}\text{C}$  mit Trifluormethansulfonsäure (74  $\mu\text{l}$ , 0,8 mMol) behandelt. Die rote Lösung wurde 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde dann eingedampft und in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) gelöst, mit Natriumhydrogencarbonat (gesättigt, 10 ml) gewaschen und die organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingedampft. Verreibung mit EtOAc. Ausbeute: 160 mg (81%). m/z 354 ( $\text{MH}^+$ ).

## Schritt 6 und 7

6-Brom-3-(3-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methylsulfanyl-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen und

[3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methylsulfanyl-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-yl]-hydrazin

**[0105]** 3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methylsulfanyl-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on (160 mg, 0,45 mMol) und N,N-Dimethyl-p-toluidin (131  $\mu\text{l}$ , 0,9 mMol) wurden in Toluol (5 ml) vermischt, mit Phosphorylbromid (143 mg, 0,5 mMol) behandelt und 5 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und der Rückstand wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml) und Wasser (10 ml) extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und dann eingedampft. Der Rückstand wurde erneut in THF (10 ml) gelöst und mit einer wasserfreien Hydrazinlösung (1 M, in THF, 1,6 ml, 0,16 mMol) behandelt und das erhaltene Gemisch 12 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft und der Feststoff direkt im nächsten Schritt verwendet. m/z 368 ( $\text{MH}^+$ ).

## Schritt 8

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

**[0106]** Ein Gemisch, enthaltend [3-(3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methylsulfanyl-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-yl]-hydrazin (210 mg, 0,57 mMol) und Orthoameisensäuretriethylester (285  $\mu\text{l}$ , 1,7 mMol) in Ethanol (8 ml), wurde 3 h unter Rückfluss erhitzt. Nach Kühlen wurde das Gemisch eingedampft. Chromatographie an Kieselgel durch Elution mit EtOAc. Ausbeute: 43 mg (20%) m/z 377 (M). Fp.  $164-166^{\circ}\text{C}$

## Beispiel 9

9H-Imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0107]** Die Synthese der Titelverbindung, schwach brauner Feststoff, Fp. 263–264°C, wird in Heterocycles, Band 39, Nr. 2, 1994, beschrieben.

## Beispiel 10

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

**[0108]** Die Synthese der Titelverbindung, schwach brauner Feststoff, Fp. 298–300°C, wird in Heterocycles, Band 39, Nr. 2, 1994, beschrieben.

## Beispiel 11

3-Fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0109]** Die Synthese der Titelverbindung, schwach brauner Feststoff, Fp. 233–234°C, wird in Heterocycles, Band 39, Nr. 2, 1994, beschrieben.

## Beispiel 12

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

**[0110]** Die Synthese der Titelverbindung, schwach brauner Feststoff, Fp. 253–254°C, wird in Heterocycles, Band 39, Nr. 2, 1994, beschrieben.

## Beispiel 13

3-Chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0111]** Die Synthese der Titelverbindung, schwach brauner Feststoff, Fp. 226–227°C, wird in Heterocycles, Band 39, Nr. 2, 1994, beschrieben.

## Beispiel 14

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

**[0112]** Die Synthese der Titelverbindung, schwach brauner Feststoff, Fp. 298–300°C, wird in Heterocycles, Band 39, Nr. 2, 1994, beschrieben.

## Beispiel 15

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

**[0113]** Analog zu Beispiel 2 (Schritt 4), unter Verwendung von 2-Chlor-1,1,1-trimethoxyethan  
Ausbeute: 53%. Fp. 220°C. m/z 409 (M).

## Beispiel 16

10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-methoxy-7-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin

**[0114]** Analog zu Beispiel 2 (Schritt 4) unter Verwendung von Orthoessigsäuretriethylester  
Ausbeute: 48%. Fp. 222°C. m/z 376 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 17

10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-ethyl-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin

**[0115]** Analog zu Beispiel 2 (Schritt 4) unter Verwendung von Orthopropionsäuretriethylester  
Ausbeute: 47%. Fp. 240°C. m/z 390 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 18

3-Methoxy-7-benzyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0116]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von Phenylessigsäurehydrazid  
Ausbeute: 92%. Fp. 198°C. m/z 415 (M).

## Beispiel 19

3-Methoxy-7-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0117]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von Acetylhydrazid  
Ausbeute: 98%. Fp. 210°C. m/z 339 (M).

## Beispiel 20

3-Methoxy-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0118]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von Indol-3-essigsäurehydrazid  
Ausbeute: 92%. Fp. 198°C. m/z 415 (M).

## Beispiel 21

3-Methoxy-7-[(dimethylamino)methyl]-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0119]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von Dimethylaminoacetylhydrazid-HCl.  
Ausbeute: 38%. Fp. 189°C. m/z 383 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 22

7-(2-Hydroxyethyl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0120]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von 3-Hydroxypropanohydrazid, m/z 370 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 23

7-[(2R)-5-Oxo-2-pyrrolidinyl]-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0121]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von (S)-5-Oxo-2-pyrrolidincarboxyhydrazid, Fp. 160°C, m/z 408 (M).

## Beispiel 24

7-(Carbamoyl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0122]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von 2-Hydrazino-2-oxo-acetamid, Fp. 256°C, m/z 368 (M).

Beispiel 25

7-Hydroxymethyl-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethyl-ester

**[0123]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von Hydroxyessigsäurehydrazid, Fp. 255°C, m/z 355 (M).

Beispiel 26

7-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0124]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von 3,4-Dimethoxyphenylessigsäurehydrazid, Fp. 196°C, m/z 476 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 27

3-Methoxy-7-(3-methoxybenzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0125]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von 3-Methoxyphenylessigsäurehydrazid, Fp. 209°C, m/z 446 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 28

3-Chlor-7-benzyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0126]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von Phenylessigsäurehydrazid, Fp. 188°C, m/z 420 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 29

3-Chlor-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0127]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von Indol-3-essigsäurehydrazid, Fp. 242°C, m/z 459 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 30

7-(Carbamoyl)-3-chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0128]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von Oxamsäurehydrazid, Fp. > 250°C, m/z 373 (MH<sup>+</sup>).

Beispiel 31

3-Methoxy-7-[(3-methyl-1H-indol-2-yl)methyl]-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0129]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von (2-Methyl-1H-indol-3-yl)essigsäurehydrazid, Fp. 220°C, m/z 203 (M).

Beispiel 32

3-Methoxy-7-[(5-methyl-1H-indol-2-yl)methyl]-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0130]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von (5-Methyl-1H-indol-3-yl)essigsäurehydrazid,



Fp. > 250°C, m/z 468 (M).

#### Beispiel 33

7-(2-Chlor-benzyl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0131]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von (2-Chlor-phenyl)essigsäurehydrazid, Fp. 215°C, m/z 449 (M).

#### Beispiel 34

3-Methoxy-7-(2-methoxybenzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0132]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von (2-Methoxy-phenyl)essigsäurehydrazid, Fp. 80°C, m/z 445 (M).

#### Beispiel 35

7-(Diethylcarbamoyl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0133]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von N,N-Diethyl-2-hydrazino-2-oxo-acetamid, Fp. 75°C, m/z 425 (MH<sup>+</sup>).

#### Beispiel 36

3-Methoxy-7-(2-trifluormethyl-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0134]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von (2-Trifluormethyl-phenyl)essigsäurehydrazid, Fp. 225°C, m/z 483 (M).

#### Beispiel 37

3-Methoxy-7-[(7-methoxy-1H-indol-3-yl)methyl]-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0135]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von (5-Methoxy-1H-indol-3-yl)essigsäurehydrazid, Fp. > 250°C, m/z 485 (MH<sup>+</sup>).

#### Beispiel 38

7-(3-Benzo[1,3]dioxol-5-ylmethyl)-3-chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0136]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von Benzo[1,3]dioxol-5-yl-essigsäurehydrazid, m/z 463 (M).

#### Beispiel 39

3-Methoxy-7-(4-methoxybenzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0137]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von (4-Methoxy-phenyl)essigsäurehydrazid, Fp. 179°C, m/z 445 (M).

## Beispiel 40

3-Methoxy-7-(3-trifluormethyl-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0138]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von (3-Trifluormethyl-phenyl)essigsäurehydrazid, Fp. 89°C, m/z 483 (M).

## Beispiel 41

3-Chlor-7-(4-trifluormethyl-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0139]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von (4-Trifluormethyl-phenyl)essigsäurehydrazid, Fp. 217°C, m/z 487 (M).

## Beispiel 42

3-Chlor-7-(4-dimethylamino-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0140]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von (4-Dimethylamino-phenyl)essigsäurehydrazid, Fp. 206°C, m/z 463 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 43

3-Chlor-7-(2,4-dimethoxy-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0141]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von (2,4-Dimethoxy-phenyl)essigsäurehydrazid, Fp. 160°C, m/z 479 (M).

## Beispiel 44

3-Chlor-7-(4-methoxy-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0142]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von (4-Methoxy-phenyl)essigsäurehydrazid, m/z 499 (M).

## Beispiel 45

10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-benzyl-3-brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin

**[0143]** Analog zu Beispiel 7 (Schritt 5) unter Verwendung von Phenylessigsäurehydrazid, Fp. 233–235°C, m/z 500/502 (M).

## Beispiel 46

10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-3-brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin

**[0144]** Analog zu Beispiel 7 (Schritt 5) unter Verwendung von Indol-3-essigsäurehydrazid, Fp. 265°C (Zersetzung), m/z 539/541 (M).

## Beispiel 47

3-Brom-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0145]** Analog zu Beispiel 4 (Verfahren B) unter Verwendung von Indol-3-essigsäurehydrazid, Fp. 258°C (Zersetzung), m/z 503/505 (M).

## Beispiel 48

3-Brom-7-benzyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0146]** Analog zu Beispiel 4 (Verfahren B) unter Verwendung von Indol-3-essigsäurehydrazid, Fp. 190–192°C (Zersetzung), m/z 464/466 (M).

## Beispiel 49

7-(Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0147]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) unter Verwendung von 3,4-Methylenedioxy-benzhydrazid, Fp. 247°C, m/z 446 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 50

3-Brom-7-(3-methoxy-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0148]** Analog zu Beispiel 4 (Verfahren B) unter Verwendung von 3-Methoxyphenylessigsäurehydrazid, Fp. 111–113°C, m/z 494/496 (M).

## Beispiel 51

3-Brom-7-(3,4-dimethoxy-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0149]** Analog zu Beispiel 4 (Verfahren B) unter Verwendung von 3,4-Dimethoxyphenylessigsäurehydrazid, Fp. 224–226°C, m/z 524/526 (M).

## Beispiel 52

7-[2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl)-ethyl]-3-chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0150]** Analog zu Beispiel 4 (Verfahren B) 3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)propionsäurehydrazid, Fp. 208°C, m/z 476,9 (M).

## Beispiel 53

7-(4-Methansulfonyl-benzyl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0151]** Analog zu Beispiel 4 (Verfahren B) unter Verwendung von 4-Methansulfonyl-phenylessigsäurehydrazid, weißer Schaum, m/z 494 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 54

3-Methoxy-7-[(biphenyl-4-yl)methyl]-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0152]** Analog zu Beispiel 4 (Verfahren B) unter Verwendung von 4-Biphenylelessigsäurehydrazid, weißer Schaum, m/z 492 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 55

7-(4-Dimethylamino-benzyl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0153]** Analog zu Beispiel 4 (Verfahren B) unter Verwendung von 4-Dimethylaminophenylelessigsäurehydrazid, Fp. 210°C, m/z 459 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 56

3-Methoxy-7-(4-trifluormethoxy-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0154]** Analog zu Beispiel 4 (Verfahren B) unter Verwendung von 4-Trifluormethoxy-phenylelessigsäurehydrazid, Fp. 225°C, m/z 500 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 57

3-Chlor-7-(4-nitro-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0155]** Analog zu Beispiel 4 (Verfahren B) unter Verwendung von 4-Nitro-phenylelessigsäurehydrazid, weißer Schaum, m/z 462 (M).

## Beispiel 58

10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-(4-dimethylamino-benzyl)-3-brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin

**[0156]** Analog zu Beispiel 7 (Schritt 5) unter Verwendung von 4-Dimethylaminophenylelessigsäurehydrazid, Fp. 140°C (Zersetzung), m/z 543/545 (M).

## Beispiel 59

3-Brom-7-(4-dimethylamino-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0157]** Analog zu Beispiel 4 (Verfahren B) unter Verwendung von 4-Dimethylaminophenylelessigsäurehydrazid, Fp. 240°C (Zersetzung), m/z 507/509 (M).

## Beispiel 60

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

## Schritt 1

8-Chlor-5-(2,4-dimethoxy-benzyl)-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureamid

**[0158]** 3-Chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester (Beispiel 13) (7,1 g, 15,7 mMol) wurde in Dioxan (60 ml) suspendiert. Formamid (2,8 ml, 71,3 mMol) wurde zugegeben. Eine 5,4 M-Lösung von Natriummethylat in Methanol (2,9 ml, 15,5 mMol) wurde langsam zugegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Die erhaltene weiße Suspension wurde mit Wasser (70

ml) verdünnt und 1 h bei RT gerührt. Dioxan wurde unter vermindertem Druck entfernt, die Suspension wurde 1 h in Eis gerührt, die Kristalle wurden abfiltriert, mit Wasser gewaschen und bei 60°C/0,1 mbar getrocknet. Man erhielt weiße Kristalle (6 g, 89%). Fp. > 220°C m/z 427 (MH<sup>+</sup>)

## Schritt 2

8-Chlor-5-(2,4-dimethoxy-benzyl)-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonitril

**[0159]** 8-Chlor-5-(2,4-dimethoxy-benzyl)-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureamid (5,9 g, 13,8 mMol) und Phosphoroxychlorid (1,4 ml, 15,2 mMol) wurden in Dioxan (55 ml) vermischt und über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die erhaltene gelbe Lösung wurde eingedampft und der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton 20 : 1 gereinigt. Man erhielt einen weißen Schaum (3,5 g, 61%). m/z 408 (MH<sup>+</sup>)

## Schritt 3

8-Chlor-5-(2,4-dimethoxy-benzyl)-N-hydroxy-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxamidin

**[0160]** 8-Chlor-5-(2,4-dimethoxy-benzyl)-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonitril (2 g, 4,9 mMol) und Hydroxylamin-HCl (1 g, 14,6 mMol) wurden in DMF (10 ml) suspendiert und langsam mit einer 5,4 M-Lösung von Natriummethylat in Methanol (2,7 ml, 14,6 mMol) behandelt. Die gelbe Suspension wurde über Nacht gerührt. Die Suspension wurde in Eis gekühlt und mit Wasser (20 ml) verdünnt und 1 h in Eis gerührt. Die Kristalle wurden abfiltriert und mit kaltem Wasser (5 ml) gewaschen. Man erhielt weiße Kristalle (1,9 g, 89%). m/z 442 (MH<sup>+</sup>).

## Schritt 4

8-Chlor-3-(5-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-5-(2,4-dimethoxy-benzyl)-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on

**[0161]** 8-Chlor-5-(2,4-dimethoxy-benzyl)-N-hydroxy-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carboxamidin (1,9 g, 4,3 mMol), Magnesiumoxid (0,156 g, 3,9 mMol) und Cyclopropancarbonylchlorid (0,5 ml, 5,3 mMol) wurden über Nacht in Dioxan unter Rückfluss erhitzt. Dioxan wurde verdampft und der Rückstand in DMF (20 ml) gelöst und 1 h unter Rückfluss erhitzt. DMF wurde verdampft und der Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Wasser extrahiert. Das Produkt kristallisierte nach Aufkonzentrierung der organischen Schicht und Verdünnung mit Essigsäureethylester. Man erhielt einen weißen Feststoff (0,8 g, 39%). Fp. 198–205°C. m/z 492 (MH<sup>+</sup>).

## Schritt 5

8-Chlor-3-(5-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on

**[0162]** 8-Chlor-3-(5-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-5-(2,4-dimethoxy-benzyl)-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on (2 g, 4 mMol) wurde in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) und Trifluoressigsäure (8 ml) gelöst, in Eis gekühlt und langsam mit Trifluormetansulfonsäure (0,7 ml, 8 mMol) behandelt und dann 2 h ohne Kühlen gerührt. Die Lösungsmittel wurden verdampft und der Rückstand mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und Wasser extrahiert. Aus der organischen Schicht erhielt man einen weißen Schaum (0,84 g, 62%). m/z 342 (MH<sup>+</sup>).

## Schritt 6

6,8-Dichlor-3-(5-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen

**[0163]** 8-Chlor-3-(5-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4,5-dihydro-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-6-on (0,84 g, 2,5 mMol) wurde in Chlorbenzol (8 ml) suspendiert, N,N-Dimethyl-p-toluidin (1,1 ml, 7,4 mMol) und Phosphoroxychlorid (0,34 ml, 3,7 mMol) wurden zugegeben und das Gemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Die erhaltene Lösung wurde eingedampft und der Rückstand wurde durch Chromatographie an Kieselgel in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Aceton 10 : 1 gereinigt. Man erhielt einen weißen Feststoff (0,56 g, 63%). Fp. 200°C. m/z 359 (M).

## Schritt 7

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

**[0164]** 6,8-Dichlor-3-(5-cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen (70 mg, 0,194 mMol), Formylhydrazin (23 mg, 0,39 mMol) und N-Ethyldiisopropylamin (0,066 ml, 0,39 mMol) wurden in Chlorbenzol vermischt und 3,5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, der Rückstand wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Wasser extrahiert und dann durch Chromatographie an Kieselgel in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/2-Propanol 20 : 1 gereinigt. Man erhielt einen weißen Feststoff (36 mg, 50%). Fp. > 230°C m/z 365 (M).

## Beispiel 61

3-Chlor-10-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin

**[0165]** Analog zu Beispiel 60 unter Verwendung von Indol-3-essigsäurehydrazid, weißer Schaum, m/z 499 (MH<sup>+</sup>).

## Beispiel 62

3-Chlor-10-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-7-(4-dimethylamino-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin

**[0166]** Analog zu Beispiel 60 unter Verwendung von (4-Dimethylamino-phenyl)essigsäurehydrazid, weißer Feststoff, m/z 495 (MH<sup>+</sup>)

## Beispiel 63

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

**[0167]** Analog zu Beispiel 60 unter Verwendung von Phenylessigsäurehydrazid, weißer Feststoff, m/z 456 (MH<sup>+</sup>)

## Beispiel 64

3-Chlor-7-cyclopropylmethyl-10-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin

**[0168]** Analog zu Beispiel 60 unter Verwendung von Cyclopropylessigsäurehydrazid, weißer Feststoff, m/z 420 (M)

## Beispiel 64

3-Chlor-10-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-7-(3,4-dimethoxy-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin

**[0169]** Analog zu Beispiel 60 unter Verwendung von 3,4-Dimethoxy-phenylessigsäurehydrazid, farbloses Gummi, m/z 515 (M).

## Beispiel 65

3-Chlor-10-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-7-(5-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin

**[0170]** Analog zu Beispiel 60 unter Verwendung von (5-Methyl-1H-indol-3-yl)essigsäurehydrazid, brauner Feststoff, m/z 509 (M).

## Beispiel 66

3-Chlor-10-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-7-(3-methoxy-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin

**[0171]** Analog zu Beispiel 60 unter Verwendung von 3-Methoxyphenylessigsäurehydrazid, weißer Schaum, m/z 485 (M).

## Beispiel 67

3-Hydroxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

## Schritt 1

6-Hydroxy-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion

**[0172]** 5-Hydroxyanthranilsäure (9,5 g, 62 mMol) wurde in Dioxan (50 ml) suspendiert, Bis(trichlormethyl)carbonat (6 g, 20 mMol) wurde zugegeben (leicht exotherm), die Suspension wurde 1 h unter Rückfluss erhitzt, auf RT abkühlen lassen, der Feststoff wurde abfiltriert und mit Dioxan gewaschen, unter Bereitstellung brauner Kristalle (10,1 g, 90%), Fp. 236°C (Zersetzung).

## Schritt 2

6-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion

**[0173]** 6-Hydroxy-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion (9,7 g, 54 mMol), tert-Butyldiphenylchlorsilan (15,2 ml, 59 mMol) und Imidazol (4 g, 59 mMol) wurden in DMF (100 ml) 24 h bei RT gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Essigsäureethylester (400 ml) und Wasser (300 ml) extrahiert. Das Produkt in der organischen Schicht wurde durch Chromatographie an Kieselgel in Hexan/Essigsäureethylester 2 : 1 gereinigt und dann aus heißem Essigsäureethylester/Hexan kristallisiert, unter Bereitstellung weißer Kristalle (13 g, 58%), Fp. 185°C.

## Schritt 3

7-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion

**[0174]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 2), wurde das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel in Hexan/Essigsäureethylester 1 : 1 gereinigt, unter Bereitstellung eines weißen Schaums in 80%iger Ausbeute. 580 (M).

## Schritt 4

8-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester

**[0175]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 3 und 4), wurde das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel in Hexan/Essigsäureethylester 1 : 2 gereinigt, unter Bereitstellung eines gelben Schaums in 54%iger Ausbeute. 675 (M).

## Schritt 5

8-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester

**[0176]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 5), unter Begrenzen der Reaktionszeit auf 1 h, wurde das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel in Dichlormethan/2-Propanol 30 : 1 gereinigt, unter Bereitstellen eines weißen Schaums in 65%iger Ausbeute. 526 (MH<sup>+</sup>).

## Schritt 6

8-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-6-chlor-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-carbonsäureethylester

**[0177]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 6); wurde das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel in Hexan/Essigsäureethylester 1 : 1 gereinigt, unter Bereitstellung eines weißen Schaums in 10%iger Ausbeute. 543 (M).

## Schritt 7

3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0178]** Analog zu Beispiel 1 (Schritt 7) wurde das Rohprodukt durch Chromatographie an Kieselgel in Essigsäureethylester gereinigt, unter Bereitstellung weißer Kristalle in 46%iger Ausbeute, Fp. 233°C.

## Schritt 8

3-Hydroxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0179]** 3-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester (155 mg, 0,28 mMol) wurde in einer 1 M-Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid (1 ml) 30 min gerührt. Das Gemisch wurde mit Dichlormethan und Wasser extrahiert. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel in DCM/MeOH 40 : 3 gereinigt. Man erhielt weiße Kristalle (55 mg, 62%), Fp. > 250°C, 310 (M – H)<sup>+</sup>.

## Beispiel 69

3-Chlor-7-(pyridin-4-ylmethyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

**[0180]** Analog zu Beispiel 4 (Verfahren B), unter Verwendung von 4-Pyridinessigsäurehydraziddihydrochlorid, hellbrauner Feststoff, Fp. 213°C, m/z 421 (MH<sup>+</sup>).

## Literaturstellen

<sup>(1)</sup> Hunkeler, W.; Kyburz, E.; EP 150040

<sup>(2)</sup> Rogers-Evans, M.; Spurr, P.; EP 787729

<sup>(3)</sup> Zhang, P.; Zhang, W.; Liu, R.; Harris, B.; Skolnick, P.; Cook, J. M. J. Med. Chem. 1995, 38, 1679–88.

<sup>(4)</sup> Gerecke, M.; Kyburz, E.; Borer, R.; Gassner, W.; Heterocycles, 1994, 39, 693–721.

## Beispiel A

**[0181]** Tabletten der nachstehenden Zusammensetzung werden in der üblichen Weise hergestellt:

	mg/Tablette
Wirkstoff	5
Lactose	45
Maisstärke	15
Mikrokristalline Cellulose	34
Magnesiumstearat	1
Tablettengewicht	100

## Beispiel B

**[0182]** Kapseln der nachstehenden Zusammensetzung werden hergestellt:



	mg/Kapsel
Wirkstoff	10
Lactose	155
Maisstärke	30
Talkum	5
Kapselfüllgewicht	200

**[0183]** Der Wirkstoff, Lactose und Maisstärke werden zuerst in einem Mischer und dann in einer Zerkleinerungsmaschine vermischt. Das Gemisch wird zu dem Mischer zurückgeführt, das Talkum wird dazugegeben und sorgfältig vermischt. Das Gemisch wird maschinell in Hartgelatine kapseln gefüllt.

#### Beispiel C

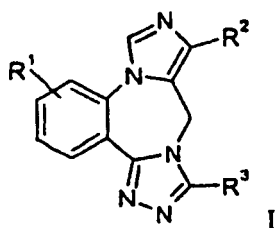
**[0184]** Suppositorien der nachstehenden Zusammensetzung werden hergestellt:

	mg/Suppositorium
Wirkstoff	15
Suppositorienmasse	1285
Gesamt	1300

**[0185]** Die Suppositorienmasse wird in einem Glas- oder Stahlgefäß geschmolzen, sorgfältig vermischt und auf 45°C gekühlt. Danach wird der fein gepulverte Wirkstoff dazugegeben und gerührt, bis er vollständig dispergiert ist. Das Gemisch wird in Suppositorienformen geeigneter Größe gegossen, abkühlen lassen, die Suppositorien werden dann aus den Formen entnommen und einzeln in Wachspapier oder Metallfolie verpackt.

#### Patentansprüche

##### 1. Verbindung der allgemeinen Formel



worin

R<sup>1</sup> Wasserstoff, Halogen, C<sub>1-7</sub>-Alkyl, C<sub>1-7</sub>-Alkoxy, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder C<sub>1-7</sub>-Alkylthio darstellt;

R<sup>2</sup> -C(O)O-C<sub>1-7</sub>-Alkyl, Isoxazol, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl oder 1,2,4-Oxadiazol-5-yl darstellt, deren Ringe mit C<sub>1-7</sub>-Alkyl, Trifluormethyl oder C<sub>3-7</sub>-Cyclo-alkyl substituiert sein können;

R<sup>3</sup> Wasserstoff, C<sub>1-7</sub>-Alkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C<sub>3-7</sub>-Cycloalkyl, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Halogen, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Pyridin-4-yl oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Phenyl darstellt, worin der Phenylring mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus C<sub>1-7</sub>-Alkoxy, Halogen, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, Phenyl, OCF<sub>3</sub>, Nitro, CF<sub>3</sub>, -NR<sub>2</sub> substituiert sein kann, oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Indolyl darstellt, gegebenenfalls substituiert mit C<sub>1-7</sub>-Alkyl oder C<sub>1-7</sub>-Alkoxy, oder Pyrrolidinyl-5-oxo, -C(O)-NR<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sub>2</sub> oder -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Benzo[1,3]dioxol darstellt;

R Wasserstoff oder C<sub>1-7</sub>-Alkyl darstellt; und

n 0, 1, 2 oder 3 ist;

und deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze,

mit der Ausnahme der nachstehenden Verbindungen:

9H-Imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

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

3-Fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

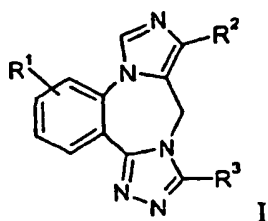
10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,

3-Chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

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

3-Methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester.

##### 2. Verbindung der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1



worin

$R^1$  Wasserstoff, Halogen,  $C_{1-7}$ -Alkyl,  $C_{1-7}$ -Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder  $C_{1-7}$ -Alkylthio darstellt;

$R^2$   $-C(O)O-C_{1-7}$ -Alkyl, Isoxazol, 1,2,4-Oxadiazol-3-yl oder 1,2,4-Oxadiazol-5-yl darstellt, worin die Ringe mit  $C_{1-7}$ -Alkyl, Trifluormethyl oder  $C_{3-7}$ -Cycloalkyl substituiert sein können;

$R^3$  Wasserstoff,  $C_{1-7}$ -Alkyl,  $-(CH_2)_n$ -Halogen,  $-(CH_2)_n$ -Phenyl darstellt, worin der Phenylring mit einem oder zwei Substituenten, ausgewählt aus  $C_{1-7}$ -Alkoxy, Halogen,  $CF_3$ ,  $-NR_2$  substituiert sein kann, oder  $-(CH_2)_n$ -Indolyl darstellt, gegebenenfalls substituiert mit  $C_{1-7}$ -Alkyl oder  $C_{1-7}$ -Alkoxy, oder Pyrrolidinyl-5-oxo,  $-C(O)-NR_2$ ,  $-(CH_2)_n-OH$ ,  $-(CH_2)_n-NR_2$  oder Benzo[1,3]dioxol darstellt;

R Wasserstoff oder  $C_{1-7}$ -Alkyl darstellt; und

n unabhängig voneinander 0, 1, 2 oder 3 ist;

und deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze,

mit der Ausnahme der nachstehenden Verbindungen:

9H-Imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

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

3-Fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

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

3-Chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

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

3-Methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester.

3. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin  $R^2$   $-C(O)O-C_{1-7}$ -Alkyl darstellt.

4. Verbindung der Formel I nach Anspruch 3, worin  $R^3$  Wasserstoff darstellt und  $R^1$  Wasserstoff, Methoxy, Methyl,  $-SCH_3$  oder Halogen darstellt.

5. Verbindung der Formel I nach Anspruch 4, nämlich

3-Methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

3-Brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester.

6. Verbindung der Formel I nach Anspruch 3, worin  $R^3$   $-CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_2$ -Methylendioxyphenyl, Methyl,  $-CH_2$ -Indolyl, gegebenenfalls substituiert mit Methoxy, darstellt, oder  $CH_2$ -Phenyl, substituiert mit  $-SO_2CH_3$ , Phenyl,  $-OCF_3$ ,  $-N(CH_2)_2$ ,  $NO_2$  oder Methoxy, darstellt, oder  $R^1$  Methoxy, Chlor oder Brom darstellt.

7. Verbindung der Formel I nach Anspruch 6, nämlich

3-Methoxy-7-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

3-Methoxy-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

7-Hydroxymethyl-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

3-Methoxy-7-(3-methoxybenzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

3-Methoxy-7-[(7-methoxy-1H-indol-3-yl)methyl]-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

3-Brom-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

3-Brom-7-(3-methoxybenzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

7-[2-Benzo[1,3]dioxol-5-yl]-ethyl-3-chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

7-(4-Methansulfonylbenzyl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

3-Methoxy-7-[(biphenyl-4-yl)methyl]-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester.

reethylester,

3-Methoxy-7-(4-trifluormethoxy-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

3-Chlor-7-(4-nitro-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

7-(4-Dimethylamino-benzyl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester oder

3-Brom-7-(4-dimethylamino-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester.

8. Verbindung der Formel I nach Anspruch 1, worin R<sup>2</sup> die Gruppe 3-Cyclopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl darstellt.

9. Verbindung der Formel I nach Anspruch 8, worin R<sup>3</sup> Wasserstoff darstellt und R<sup>1</sup> Wasserstoff, Methoxy, Methyl, -SCH<sub>3</sub> oder Halogen darstellt.

10. Verbindung der Formel I nach Anspruch 9, nämlich

10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,  
10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,  
10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-Brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,  
10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-methylsulfanyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,

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

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

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

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

11. Verbindung der Formel I nach Anspruch 8, worin R<sup>3</sup> -CH<sub>2</sub>-Indolyl oder -CH<sub>2</sub>-Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, darstellt und R<sup>1</sup> Chlor oder Brom darstellt.

12. Verbindung der Formel I nach Anspruch 11, nämlich

3-(Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-(4-dimethylaminobenzyl)-3-Brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,

3-Chlor-10-(5-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin oder

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

13. Arzneimittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1–12 oder eine Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe

9H-Imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

3-Fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

3-Chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester

und

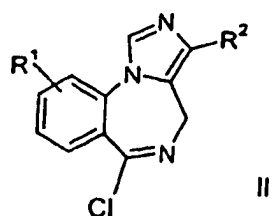
3-Methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,

nach Ansprüchen 1 bis 9 und pharmazeutisch verträgliche Exzipienten.

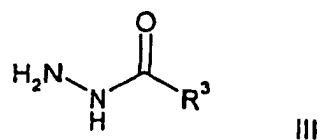
14. Arzneimittel nach Anspruch 13 zur Behandlung von Erkrankungen, die mit der GABA A  $\alpha$ 5-Untereinheit in Beziehung stehen.

15. Verfahren zum Herstellen einer Verbindung der Formel I, wie in Ansprüchen 1 bis 12 beschrieben, wobei das Verfahren umfasst

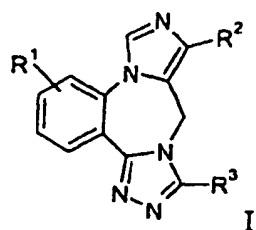
a) Umsetzen einer Verbindung der Formel



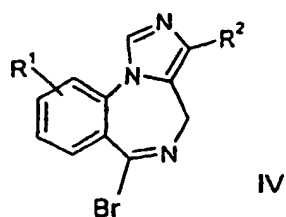
mit einer Verbindung der Formel



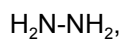
unter Gewinnung einer Verbindung der Formel



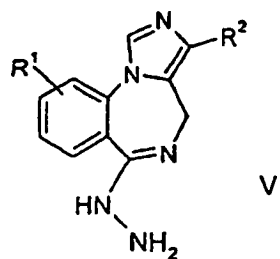
worin die Substituenten R¹–R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen, oder  
b) Umsetzen einer Verbindung der Formel



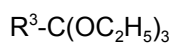
mit



unter Gewinnung einer Verbindung der Formel

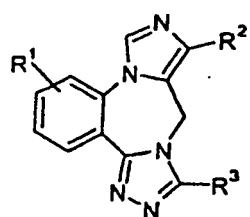


und Cyclisieren dieser Verbindung mit



VI

zu einer Verbindung der Formel



worin R<sup>1</sup>–R<sup>3</sup> die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen, oder

c) Modifizieren von einem oder mehreren Substituenten R<sup>1</sup>–R<sup>3</sup> innerhalb der vorstehend angegebenen Definitionen und, falls erwünscht, Umwandeln der erhaltenen Verbindungen in ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz.

16. Verbindung der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wann immer durch ein Verfahren nach Anspruch 15 oder durch ein äquivalentes Verfahren hergestellt.

17. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Ansprüchen 1 bis 12 oder einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe von

9H-Imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
3-Fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
3-Chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester und  
3-Methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester  
zur Herstellung eines Arzneimittels.

18. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Ansprüchen 1 bis 12 oder einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe

9H-Imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
3-Fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
3-Chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,  
10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,  
3-Chlor-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin  
und  
3-Methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester  
zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von kognitiven Störungen.

19. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach Ansprüchen 1 bis 12 oder einer Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe von

9H-Imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
3-Fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
3-Chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester,  
10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,  
10-(3-Cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,  
3-Chlor-10-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin und  
3-Methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-carbonsäureethylester  
zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Alzheimer-Krankheit.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen