

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **08.11.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.11.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/00124332**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.11.2003**
(Věstník č. 11/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/EP01/12887**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/040487**

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 1597

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 487/14

A 61 K 31/55

A 61 P 25/00

///C 07 D 487/14, C 07 D 243:00, C 07 D 235:00

(71) Přihlašovatel:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basle, CH;

(72) Původce:

Masciadri Raffaello, Basle, CH;

Thomas Andrew William, Birsfelden, CH;

Wichmann Juergen, Steinen, DE;

(74) Zástupce:

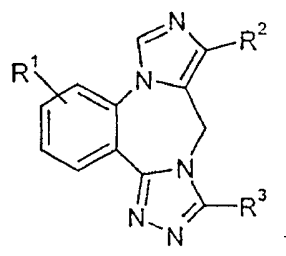
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Benzodiazepinové deriváty jako modulátory
receptoru GABA A**

(57) Anotace:

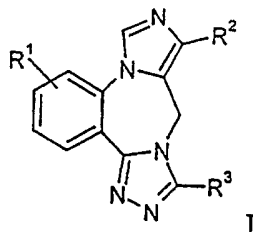
Předkládané řešení se týká substituovaných imidazo[1,5-a]-/1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepinových derivátů vzorce I, kde R¹ je vodík, halogen, nižší alkyl, nižší alkoxykupina, hydroxykupina, kyanoskupina, trifluormethyl, trifluormethoxykupina nebo nižší alkylthioskupina; R² je -C(O)O-nižší alkyl, izoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-yl nebo 1,2,4-oxadiazol-5-yl, kde kruhy mohou být substituovány nižším alkylem, trifluormethyl nebo cykloalkylem; R³ je vodík, nižší alkyl, -(CH₂)_n-cykloalkyl, -(CH₂)_n-halogen, -(CH₂)_n-pyridin-4-yl nebo -(CH₂)_n-fenylyl, kde fenylový kruh může být substituován jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nižší alkoxykupina, halogen, -SO₂CH₃, fenylyl, OCF₃, nitroskupina, CF₃, -NR₂ nebo je -(CH₂)_n-indolyl, případně substituovaný nižším alkylem nebo nižší alkoxykupinou, nebo je pyrrolidinyl-5-oxoskupina, -C(O)-NR₂, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-NR₂ nebo -(CH₂)_n-benzo[1,3]dioxol; R je vodík nebo nižší alkyl; a n je 0, 1, 2 nebo 3; a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou. Jsou užitečné pro léčbu chorob vztahených k tomuto receptoru.



Benzodiazepinové deriváty jako modulátory receptoru GABA A

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká substituovaných imidazo[1,5-a]-[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepinových derivátů následujícího vzorce



kde

R¹ je vodík, halogen, nižší alkyl, nižší alkoxyskupina, hydroxyskupina, kyanoskupina, trifluormethyl, trifluormethoxy-skupina nebo nižší alkylthioskupina;

R² je -C(O)O-nižší alkyl, izoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-yl nebo 1,2,4-oxadiazol-5-yl, kde kruhy mohou být substituovány nižším alkylem, trifluormethylem nebo cykloalkylem;

R³ je vodík, nižší alkyl, -(CH₂)_n-cykloalkyl, -(CH₂)_n-halogen, -(CH₂)_n-pyridin-4-yl nebo -(CH₂)_n-fenyl, kde fenylový kruh může být substituován jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří nižší alkoxyskupina, halogen, -SO₂CH₃, fenyl, OCF₃, nitroskupina, CF₃, -NR₂ nebo je -(CH₂)_n-indolyl, případně substituovaný nižším alkylem nebo nižší alkoxy-skupinou nebo je pyrrolidinyl-5-oxoskupina, -C(O)-NR₂, -(CH₂)_n-OH, -(CH₂)_n-NR₂ nebo -(CH₂)_n-benzo[1,3]dioxol;

R je vodík nebo nižší alkyl; a

n je 0, 1, 2 nebo 3;

a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinou,

s výjimkou následujících sloučenin:

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

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

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

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

ethyl-3-chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,

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

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

Shora uvedené specifické imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepinové deriváty byly již popsány (Heterocycles, díl 39, č. 2, 1994), nicméně v tomto dokumentu se uvádí, že tyto sloučeniny vykazují neočekávaně nízkou afinitu vůči BzR (benzodiazepinový receptor) a proto jsou prosté anxiolytické účinnosti. Nyní bylo s překvapením zjištěno, že tato třída sloučenin vykazuje vysokou účinnost a selektivitu vůči vazebným místům receptoru GABA A $\alpha 5$ a může být užitečná jako činidla zvyšující poznání nebo pro léčbu kognitivních chorob, jako je Alzheimerova choroba.

Receptory pro hlavní inhibiční neuropřenašeč, gama-aminobutanovou kyselinu (GABA) jsou rozděleny do dvou hlavních tříd: (1) receptory GABA A, které jsou členy superrodiny

iontových kanálů ovládaných ligandem a (2) receptory GABA B, které jsou členy rodiny receptoru vázaného na G-protein. Komplex receptoru GABA A, který je heteropentamerní proteinový polymer vázaný na membránu se skládá v podstatě z podjednotek α , β a γ .

V současné době bylo klonováno a sekvencováno celkem 21 podjednotek receptoru GABA A. Tři typy podjednotek (α , β a γ) jsou požadovány pro sestavení rekombinantních receptorů GABA A, které nejbližší napodobují biochemické, elektrofyzilogické a farmakologické funkce přírodních receptorů GABA A získaných z buněk savčího mozku. Existují silné důkazy, že benzodiazepinové vazebné místo leží mezi podjednotkami α a γ . Mezi rekombinantními receptory GABA A napodobuje $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ řadu účinků klasických subtypů typu-I BzR, zatímco iontové kanály $\alpha 2\beta 2\gamma 2$, $\alpha 3\beta 2\gamma 2$ a $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ jsou označovány jako typ-II BzR.

McNamara a Skelton prokázali v Psychobiology, 21: 101-108, že inverzní agonista β -CCM benzodiazepinového receptoru zvyšuje prostorové učení v Morrisově bludišti. Nicméně β -CCM a další konvenční inverzní agonisty benzodiazepinového receptoru jsou prokonvulzivní nebo konvulzivní, což brání jejich použití jako činidel zvyšujících poznání u lidí. Dále, tyto sloučeniny nejsou selektivní uvnitř podjednotek receptoru GABA A, zatímco receptor $\alpha 5$ GABA A zcela nebo částečně inverzní agonista, který je relativně prostý aktivity k vazebným místům receptoru $\alpha 1$ a/nebo $\alpha 2$ a/nebo $\alpha 3$ GABA A se může použít k poskytnutí léčiva, které je užitečné ke zvýšení poznání se sníženou nebo bez prokonvulzní aktivity. Je také možné použít reverzní agonisty $\alpha 5$ GABA A, které nejsou prosté aktivity k vazebným místům receptoru $\alpha 1$ a/nebo $\alpha 2$ a/nebo $\alpha 3$ GABA A, ale které jsou funkčně selektivní k jednotkám obsahující podjednotky $\alpha 5$. Nicméně, inverzní agonisty, které jsou selektivní vůči

podjedntkám $\alpha 5$ GABA A a jsou relativně prosté vůči vazebným místům receptoru $\alpha 1$, $\alpha 2$ a $\alpha 3$ jsou výhodné.

Předmětem předkládaného vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli, příprava shora uvedených sloučenin, léčiva, která je obsahují a jejich příprava a rovněž použití shora uvedených sloučenin pro regulaci nebo prevenci nemocí, zejména nemocí a chorob uváděných shora nebo při přípravě odpovídajících léčiv.

Indikace, která má nejvyšší přednost podle předkládaného vynálezu je Alzheimerova choroba.

Definice obecných termínů, používaných v předkládaném popise, bez ohledu, zda se vyskytují samotné nebo v kombinaci, je následující.

Výraz „nižší alkyl“ jak se zde používá znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, například metyl, ethyl, propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, terc-butyl a podobně. Výhodné alkylové skupiny jsou skupiny, obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Výraz „nižší alkoxykupina“ znamená skupinu, kde alkylové zbytky mají význam definovaný shora a která je vázána přes atom kyslíku.

Výraz „halogen“ znamená chlor, jod, fluor a brom.

Výraz „cykloalkyl“ znamená cykloalkylový kruh obsahující 3 až 7 atomů uhlíku v kruhu, například cyklopropyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl.

Výraz „nižší alkylthioskupina“ znamená skupinu $-S-C_{1-7}-alkyl$.

Výraz „farmaceuticky přijatelná kyselá adiční sůl s kyselinou“ zahrnuje soli s anorganickými a organickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina dusičná, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina citronová, kyselina mravenčí, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina octová, kyselina jantarová, kyselina vinná, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová a podobně.

Exemplárně výhodné jsou sloučeniny, které mají vazebnou aktivitu (K_i) menší než 15 nM a jsou selektivní pro podjednotky GABA A $\alpha 5$ a jsou relativně prosté aktivity na receptorová vazebná místa GABA A $\alpha 1$, $\alpha 2$ a $\alpha 3$.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce I pro použití ve shora uvedených nemocech jsou ty, kde R^2 je skupina $-C(O)O-$ nižší alkyl.

Exemplárně výhodné sloučeniny jsou sloučeniny té skupiny, kde R^3 je vodík a R^1 je vodík, methoxyskupina, methyl, $-SCH_3$ nebo halogen, například následující sloučeniny:

Ethyl-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát nebo

ethyl-3-chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát.

Další výhodné sloučeniny této skupiny jsou ty, kde R^3 je $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2$ -methylenedioxyfenyl, methyl, $-(CH_2)$ -indolyl, případně substituované methoxyskupinou nebo je CH_2 -fenyl, substituovaný $-SO_2CH_3$, fenylem, $-OCF_3$, $-N(CH_2)_2$, NO_2 nebo methoxyskupinou, a R^1 je methoxyskupina, chlor nebo brom, například následující sloučeniny:

Ethyl-3-methoxy-7-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-methoxy-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-7-hydroxymethyl-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-methoxy-7-(3-methoxybenzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-methoxy-7-[(7-methoxy-1H-indol-3-yl)methyl]-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-brom-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-brom-7-(3-methoxybenzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-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-karboxylát,
ethyl-7-(4-methansulfonylbenzyl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-methoxy-7-[(bifenyl-4-yl)methyl]-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-methoxy-7-(4-trifluormethoxybenzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-chlor-7-(4-nitro-benzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-

triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-7-(4-dimethylaminobenzyl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát nebo
ethyl-3-brom-7-(4-dimethylaminobenzyl)-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát.

Další výhodné sloučeniny pro použití ve shora uvedené
nemoci jsou ty, kde R^2 je skupina 3-cyklopropyl-[1,2,4]-
oxadiazol-5-yl.

Exemplárně výhodné jsou sloučeniny této skupiny, kde R^3 je
vodík a R^1 je vodík, methoxyskupina, methyl, $-SCH_3$ nebo
halogen, například následující sloučeniny:

10-(3-Cyklopropyl-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-cyklopropyl-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-cyklopropyl-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-cyklopropyl-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-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,
10-(3-cyklopropyl-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-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo-
[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin nebo
3-chlor-10-(5-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-9H-imidazo-
[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin.

Další výhodné jsou sloučeniny této skupiny, kde R^3 je $-CH_2$ -in-
dolyl nebo $-CH_2$ -fenyl, případně substituovaný $-N(CH_3)_2$ a R^1 je
chlor nebo brom, například následující sloučeniny:

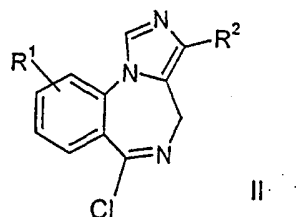
10-(3-Cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-(4-dimethylamino-benzyl)-3-brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin,

3-chlor-10-(5-cyklopropyl-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 nebo

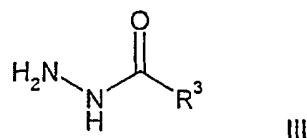
7-benzyl-3-chlor-10-(5-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné soli se mohou připravit metodami, které jsou odborníkovi známe, například postupy popsány dále, kde postup zahrnuje

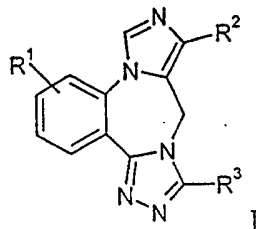
a) reakci sloučeniny obecného vzorce



se sloučeninou obecného vzorce

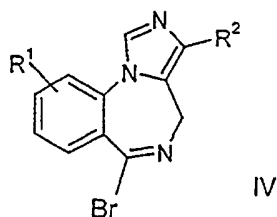


za vzniku sloučeniny obecného vzorce



kde substituenty R¹ až R³ mají význam uvedený shora, nebo

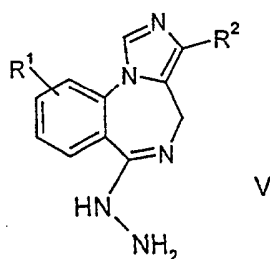
b) reakci sloučeniny obecného vzorce



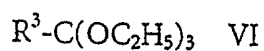
s



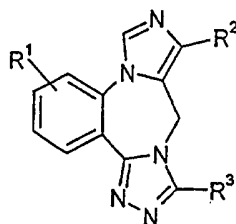
za vzniku sloučeniny obecného vzorce



a cyklizací této sloučeniny s



na sloučeninu obecného vzorce



kde R^1 až R^3 mají význam uvedený shora, nebo

c) modifikaci jednoho nebo více substituentů R^1 až R^3 s definicemi uvedenými shora, a

je-li to žádoucí, získané sloučeniny se převedou na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou.

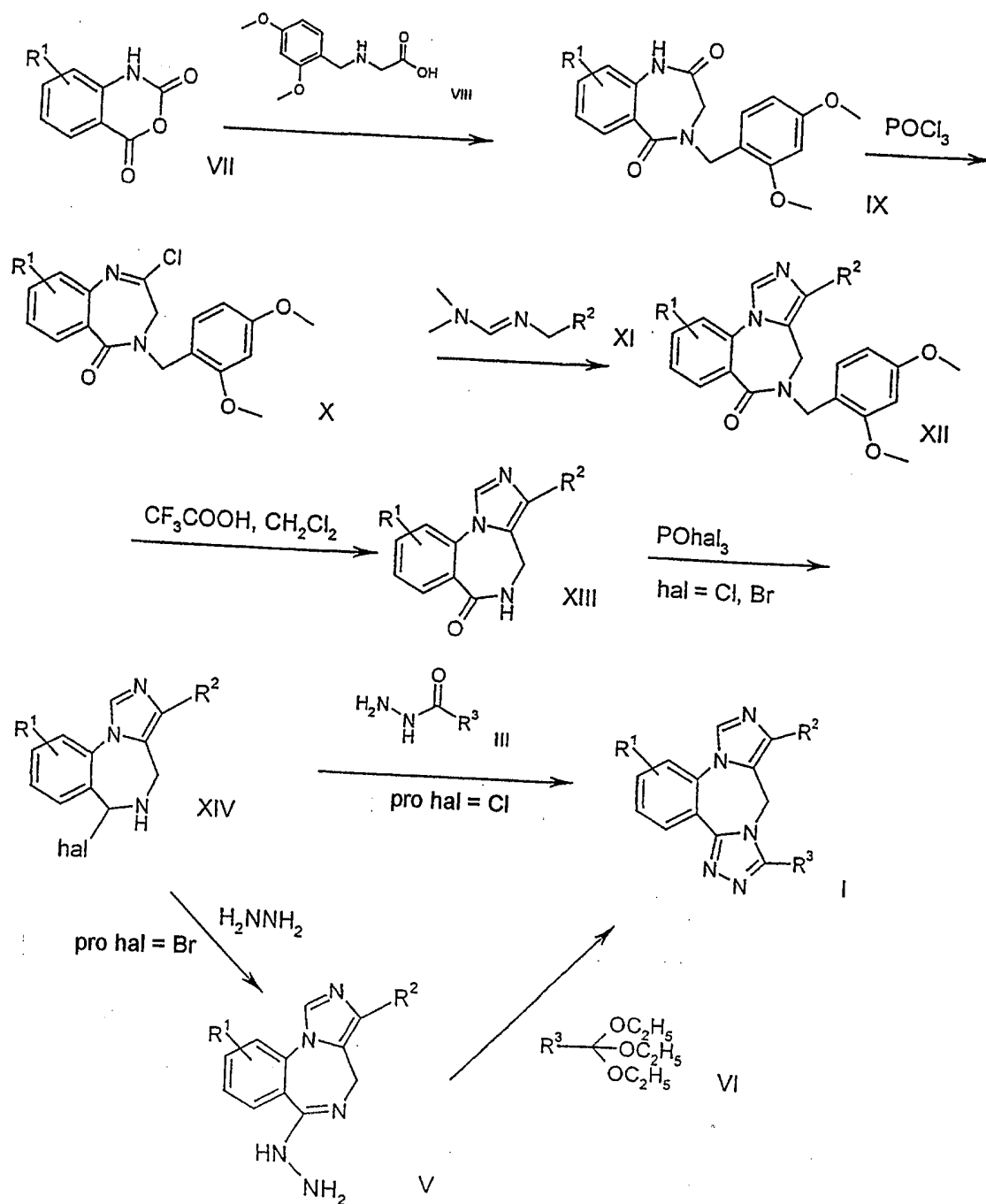
Sloučeniny obecného vzorce I se podle varianty a) mohou připravit následovně: Sloučenina obecného vzorce II, například ethylester 6-chlor-8-methoxy-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny nebo ethylester 6-chlor-8-methyl-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny nebo ethylester 6-chlor-8-brom-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny se zpracuje sloučeninou obecného vzorce III, například formylhydrazinem, acethydrazinem, hydrazidem indol-3-octové kyseliny, dimethylaminoacetylhydrazidem nebo podobně. Reakce se provádí v přítomnosti N,N-dimethyl-p-toluidinu nebo N-ethyldiizopropylaminu nebo dokonce bez báze a zahřívá se při zpětném toku v chlorbenzenu nebo p-xyleny po několik hodin.

Sloučeniny obecného vzorce I se podle varianty b) mohou připravit následujícím způsobem: Sloučenina obecného vzorce IV, například ethylester 6,8-dibrom-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny nebo 6-brom-3-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methylsulfanyl-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen se zpracuje s bezvodým roztokem hydrazinu. Vhodné rozpouštědlo je THF. Vzniklá směs se zahřívá několik hodin. Po ochlazení a odpaření se pevná látka může použít přímo v příštím stupni. Získaná pevná látka se poté zpracuje s odpovídající sloučeninou obecného vzorce VI, například s triethylorthoformiátem v alkoholu, jako je ethanol. Směs se zahřívá při zpětném toku několik hodin.

Tvorba soli je účinná při teplotě místnosti v souladu s metodami, které jsou odborníkovi známy. Jsou možné nejen soli s anorganickými kyselinami, ale také s organickými kyselinami. Jako příklady takových solí se uvádí hydrochloridy, hydrobromidy, sírany, dusičnany, citráty, acetáty, maleáty, sukcináty, methansulfonáty, p-toluensulfonáty a podobně.

Následující schéma 1 popisuje postup přípravy sloučenin obecného vzorce I podrobněji. Výchozí materiály jsou známé sloučeniny nebo se mohou připravit podle metod, které jsou v oboru známé, například podle schémat 2, 3 a 4.

Schéma 1



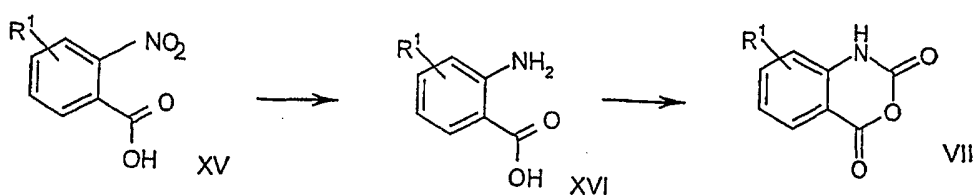
Substituenty uvedené ve schématu 1 jsou popsány shora.

Podle schématu 1 se sloučenina obecného vzorce I může připravit následovně: Odpovídající sloučenina obecného vzorce VI, R^1 substituovaný 2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dion a (2,4-dimethoxybenzylamino)otová kyselina se suspendují v p-xylenu a zahřívají se pod argonem po dobu okolo 2 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti dojde ke spontánní krystalizaci. Získaná sloučenina obecného vzorce IX se rozpustí v toluenu v přítomnosti N,N-dimethyl-p-toluidinu. Přidá se oxychlorid fosforečný a roztok se zahřívá a po skončení reakce se odpaří toluen. Získaná sloučenina obecného vzorce X se poté rozpustí v THF a přidá se ke směsi ochlazeného roztoku lithiumdiizopropylamidu v THF a ethylesteru (E)-(dimethylaminomethylenamino)octové kyseliny nebo (E/Z)-N'-(3-cyklopropyl-[1,2,4]-oxadiazol-5-ylmethyl)dimethylformamidinu. V dalším stupni se získaná sloučenina obecného vzorce XII rozpustí ve směsi CH_2Cl_2 a kyseliny trifluorooctové a poté se zpracuje s trifluormethansulfonovou kyselinou. Získaná sloučenina obecného vzorce XII se čistí obvyklým způsobem. Směs této sloučeniny a N,N-dimethyl-p-toluidinu se rozpustí v chlorbenzenu pod argonem a při teplotě místnosti se přidá oxychlorid fosforečný nebo oxybromid fosforečný a směs se zahřívá při zpětném toku. Získaná sloučenina obecného vzorce XIV se čistí známými způsoby. Pokud je „hal“ v obecném vzorci XIV chlor, sloučenina obecného vzorce I se může získat reakcí sloučeniny obecného vzorce XIV, například ethylesteru 6-chlor-8-methoxy-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny s odpovídajícím formylhydrazinem obecného vzorce III. Reakce se provádí v přítomnosti N,N-dimethyl-p-toluidinu nebo N-ethyldiizopropylaminu nebo dokonce bez báze a zahřívá se v chlorbenzenu nebo p-xylenu při zpětném toku. Jestliže je „hal“ v obecném vzorci XIV brom, sloučenina tohoto vzorce, například ethylester 6,8-dibrom-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové

kyseliny se zpracuje s bezvodým hydrazinem a získaná pevná sloučenina obecného vzorce V se může použít přímo v posledním reakčním stupni. Nakonec se sloučenina obecného vzorce I získá zahříváním při zpětném toku směsi sloučeniny obecného vzorce V v ethanolu, obsahujícím triethylorthoformiát.

Příprava výchozích materiálů

Schéma 2



R^1 ve schématu 2 má význam uvedený shora.

Podle schématu 2 se připraví výchozí materiál VII. Sloučenina obecného vzorce XV se hydrogenuje obvyklým způsobem na odpovídající 2-aminobenzoovou kyselinu obecného vzorce XVI. Tato sloučenina se rozpustí v dioxanu a zpracuje se s bis(trichlormethyl)uhličitanem při zpětném toku.

Schéma 3

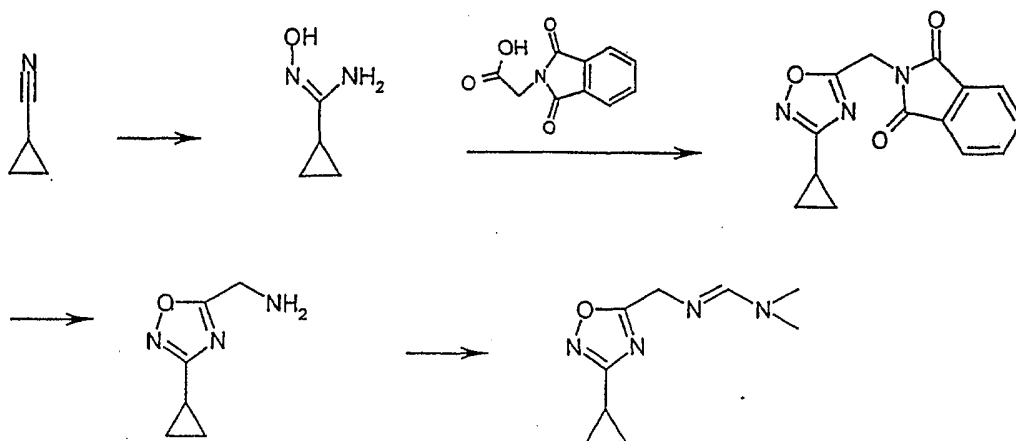
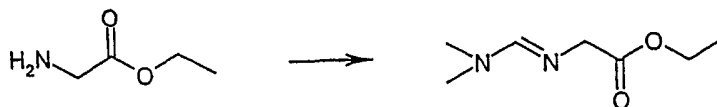


Schéma 3 popisuje přípravu známých výchozích materiálů. Postupy přípravy těchto sloučenin jsou známy nebo se mohou provést analogickými postupy ke známým metodám. Například N-[(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]ftalimid se připraví reakcí N-ftaloglycinu v DMF a 1,1'-karbonyldiimidazolu a následnou adicí cyklopropankarboxamidoximu. Získaný N-[(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]ftalimid se poté rozpustí v 1,2-dichlorethanu a přidá se N-methylhydrazin. Získaný 4-(aminomethyl)-3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol se poté zpracuje diethylacetalem N,N-dimethylformamidu a zahřívá se při teplotě okolo 130 °C a tak se získá žádaný výchozí materiál (E/Z)-N'-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)methyl-N,N-dimethylformamidin.

Schéma 4



Podle schématu 4 se může připravit výchozí materiál, ethylester (E)-(dimethylaminomethylenamino)octové kyseliny ze směsi glycinu a diethylacetalu N,N-dimethylformamidu v ethanolu.

Jak je uvedeno shora, sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmakologicky použitelné soli vykazují cenné farmakologické vlastnosti. Bylo zjištěno, že sloučeniny podle vynálezu jsou ligandami vůči receptorům GABA A, obsahující podjednotky $\alpha 5$ a jsou proto užitečné v terapii, kde se požaduje zvýšení poznání.

Sloučeniny podle vynálezu byly zkoumány v souladu s testy uvedenými dále.

Příprava membrány a vazebná zkouška

Afinita sloučenin k subtypům receptoru GABA A se měří kompeticí vazby [^3H]flumazenilu (85 Ci/mmol; Amersham) k buňkám S9 o složení $\alpha 1\beta 3\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ a $\alpha 5\beta 3\gamma 2$.

Buněčné pelety se suspendují v Krebs-tris pufru (4,8 mM KCl, 1,2 mM CaCl_2 , 1,2 mM MgCl_2 , 120 mM NaCl, 15 mM Tris; pH 7,5; vazebný zkušební pufr), homogenizují se polytronem po dobu cca 15 vteřin na ledu a odstřeďují v UZ po dobu 30 minut při 4 °C (100 000 g; rotor: TFT 4594 = 300 000 otáček/minutu). Buněčné pelety se znovu suspendují v Krebs-tris pufru a homogenizují se polytronem po dobu 15 vteřin na ledu. Připraví se 1 ml alikvoty, změří se protein (Bradfordova metoda) a vzniklé membránové alikvoty se uchovávají při -70 °C.

Radioligandová vazebná zkouška se provede v objemu 200 μl (96-jamkové plotny), který obsahuje 100 μl buněk, [^3H]flumazenil při koncentraci 1 nM podjednotek $\alpha 1\alpha 2\alpha 3$ a 0,5 nM podjednotek $\alpha 5$ a testovanou sloučeninu v rozsahu 10^{-10} až 3×10^{-6} M. Nespecifická vazba se stanoví 10^{-5} M diazepamem a typicky představuje méně než 5 % celkové vazby. Zkoušky se inkubují do rovnováhy po dobu 1 hodiny při teplotě 4 °C a sklízí se na GF/C uni-filtrech (Packard) filtrací, za použití sklízeče Packard a promyjí se ledem chlazeným promývacím pufr (50 mM Tris; pH 7,5). Po sušení se stanoví radioaktivita zbylá na filtru za použití kapalného scintilačního čítání. Hodnoty K_i se vypočítají za použití Excel-Fit (Microsoft) a jsou průměry dvou stanovení.

Sloučeniny doprovodných příkladu se testovaly ve shora uvedené zkoušce a u všech bylo nalezeno, že vykazují hodnoty K_i pro vytěsnění [^3H] flumanezilu z podjednotek $\alpha 5$ receptoru kryší GABA A 100 nM nebo menší. Ve výhodném provedení slouče-

niny podle vynálezu jsou vazebně selektivní k podjednotkám α_5 vzhledem k podjednotkám α_1 , α_2 a α_3 .

V tabulce uvedené dále jsou uvedena data aktivity některých výhodných sloučenin.

Příklad č.	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	18,6	1,3
63	12,5	10,7	5,6	0,6

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou se mohou použít jako léčiva, například ve formě farmaceutických preparátů. Farmaceutické preparáty se mohou podávat orálně, například ve formě tablet, povlečených tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, emulzí nebo suspenzí. Podání se může také provést rektálně, například ve formě čípků nebo parenterálně, například ve formě injekčních roztoků.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou se mohou zpracovat

s farmaceuticky inertními, anorganickými nebo organickými excipienty pro výrobu tablet, povlečených tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí. Jako takové excipienty například pro tablety, dražé a tvrdé želatinové kapsle se mohou použít laktóza, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, mastek, kyselina sterarová nebo její soli atd. Vhodné excipienty pro měkké želatinové kapsle jsou například rostlinné oleje, vosky, tuky. polopevné a kapalné polyoly atd.

Vhodné excipienty pro přípravu roztoků a sirupů jsou například voda, polyoly, sacharóza, invertní cukr, glukóza, atd.

Vhodné excipienty pro injekční roztoky jsou například voda, alkoholy, polyoly, glycerol, rostlinné oleje atd.

Vhodné excipienty pro čípky jsou například přírodní nebo ztužené oleje, vosky, tuky, polokapalné nebo kapalné polyoly atd.

Dále, farmaceutické preparáty mohou obsahovat konzervační činidla, solubilizéry, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, sladidla, barviva, soli pro změnu osmotického tlaku, pufry, maskovací činidla nebo antioxidanty. Mohou také obsahovat další terapeuticky aktivní substance.

Dávky se mohou lišit v širokém rozsahu a budou stanoveny s ohledem na jednotlivé požadavky v každém konkrétním případě. Obecně, vhodná denní dávka pro orální podání je okolo 10 až okolo 1000 mg na osobu sloučeniny obecného vzorce I, ačkoliv pokud to je nezbytné, může být tato dávka zvýšena.

Následující příklady ilustrují předkládaný vynález. Tyto příklady v žádném případě neomezují předložený vynález. Všechny teploty jsou udány ve stupních Celsia.

Příklady provedení vynálezu

Meziprodukt A

(2,4-Dimethoxybenzylamino)octová kyselina

Tento meziprodukt je známý¹ a může se připravit metodami, které jsou známe ve stavu techniky, například následujícím způsobem:

Glycin (100 g, 1,33 mol) se rozpustí v 1 N NaOH (1,6 l) a působí se na něj roztokem 2,4-dimethoxybenzaldehydu (200 g, 1,20 mol) v MeOH (800 ml). Vzniklý roztok se hydrogenuje přes 10% Pd/C (40 g), při tlaku vodíku 0,11 MPa a při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Katalyzátor se odfiltruje a promyje se s MeOH (500 ml). Filtrát se koncentruje na cca 2 l oddestilováním veškerého MeOH. Vzniklý bazický vodný roztok se ochladí na ledu, okyselí se na pH 4 pomocí 3 N HCl (cca 500 ml), čímž dojde k vysrážení produktu. Bílá pevná látka se odfiltruje a promyje se vodou (200 ml). Vlhké krystaly se suší při 60 °C, nejprve při 25 mbar a poté při 0,01 Pa po dobu 8 hodin. Získá se 232 g (85 %) produktu, který je znečištěn 3 % NaCl, ale který se použije bez dalšího čištění. t.t. 115 °C. m/z 225 (M).

Meziprodukt B

Ethylester (E)-(dimethylaminomethylenamino)octové kyseliny

Tento meziprodukt je známý² a může se připravit metodami, které jsou známe ve stavu techniky, například následujícím způsobem:

Metoda A

Směs glycinu (69,8 ml, 0,8 ml) a diethylacetalu N,N-dimethylformamidu (69,8 ml, 4,0 mol) se zahřívá při zpětném toku a vzniklý ethanol se odstraní za použití Dean-Strakova zachy-
covače. Destilací se získá 108,4 g produktu (86 %): t.t. 120 až 122 °C/2,8 Pa.

Metoda B

Hydrochlorid ethylesteru glycinu se rozpustí po částech v 10% vodném Na₂CO₃. Vzniklý roztok se nasytí s NaCl, filtruje se a filtrát se extrahuje dvakrát s CH₂Cl₂ (400 ml). Organická vrstva se suší, filtruje a opatrně se odpaří. Zbytek se destiluje při 45 °C/1,8 Pa. Tak se získá ethylester glycinu (32g, 43 %) jako bezbarvá kapalina.

Ethylester glycinu (35 mg, 399 mmol) se rozpustí v diethylacetalu N,Ndimethylformamidu (64 ml, 373 ml) a zahřívá se na 130 °C. Ethanol (cca 20 ml) se oddestiluje za pomoci Dean-Starkova zachyovače. Zbytek se destiluje při 110 °C/1,8 Pa. Tak se získá nažloutlá kapalina (52 g, 97 %). m/z 159 (M+H).

Meziprodukt C

(E/Z)-N'-(3-Cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-N,N-dimethylformamidin

Stupeň 1

N-[(3-Cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]ftalimid

N-Ftaloglycin (90,7 g, 442 mmol) se rozpustí po částech (vzhledem ke shlukování) v DMF (500 ml). Po částech se přidá

1,1'-karbonyldiimidazol (78,9 g, 486 mmol) (pozor, dochází k vývoji CO). Vzniklá suspenze se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 20 minut a poté se ochladí na teplotu místnosti, přidá se cyklopropankarboxamidoxim¹ a směs se zahřívá na 110 °C po dobu 2 hodin. Roztok se ochladí na teplotu místnosti, vlije se do vody (4 l), míchá se 15 minut, filtruje se, promyje se vodou (400 ml) a suší se. Výtěžek: 104 g (87 %). t.t. 115 °C. m/z 269 (M).

Stupeň 2

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

N-[(3-Cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl]ftalimid (104 g, 387 mmol) se rozpustí v 1,2-dichlorethanu (500 ml), přidá se N-methylhydrazin (22,4 ml, 426 mmol) a roztok se zahřívá při zpětném toku 5 hodin. Suspenze se ochladí v ledu, sraženina (2-methyl-2,3-dihydroftalazin-1,4-dion) se odfiltruje a promyje se 1,2-dichlorethanem (100 ml). Filtrát se odpaří a zbytek se destiluje při 70 °C/0,4 0,04 Pa (teplota lázně 100 až 150 °C). Výtěžek: 39,3 g (73 %). m/z 139 (M).

Stupeň 3

(E/Z)-N'-(3-Cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-N,N-dimethylformamidin

4-(Aminomethyl)-3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol (39,3 g, 282 mmol) se rozpustí v diethylacetalu N,N-dimethylformaldehydu (77 ml, 451 mmol) a směs se zahřívá na 130 °C dokud veškerý uvolněný EtOH neoddestiluje (Hickmannův chladič). Poté se použije vakuum k odstranění nejprve přebytku reakční složky a poté destiluje produkt při teplotě lázně 140 až 150 °C/0,01 Pa. Výtěžek: 49,3 g (90 %). m/z 195 (MH⁺).

Příklad 1

Ethyl-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát

Stupeň 1

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

Tento meziprodukt je známý³ nebo se může připravit způsoby, které jsou v oboru známe, například následujícím způsobem:

2-Amino-5-methoxybenzoová kyselina (19,3 g, 115 mmol) se rozpustí v dioxanu (200 ml) a zpracuje se s bis(trichlor-methyl)karbonátem (11,3 g, 38 mmol) a zahřívá se při zpětném toku 1 hodinu. Suspenze se ochladí na teplotu místnosti, krystaly se odfiltrují a promyjí se s dioxanem (20 ml). Matečný louh se odpaří a zbytek se krystalizuje z ethyl-acetátu. Výtěžek: 20,9 g (94 %). t.t. 244 °C (rozklad) m/z 193 (M).

Stupeň 2

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

6-Methoxy-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dion (23 g, 119 mmol) a (2,4-dimethoxybenzylamino)octová kyselina¹ (27 g, 120 mmol) se suspendují v p-xylenu (500 ml) a zahřívají se pod argonem při zpětném toku (140 °C) po dobu 2 hodin. Horký roztok se ochladí na teplotu místnosti, přičemž dojde ke spontánní krystalizaci. Krystaly se odfiltrují a promyjí s p-xylenem (50 ml). Výtěžek: 39 g (92 %). t.t. 196 °C. m/z 356 (M).

Stupeň 3

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

4-(2,4-Dimethoxybenzyl)-7-methoxy-3,4-dihydro-1H-benzo[e]-[1,4]diazepin-2,5-dion (23,7 g, 67 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidin (19,2 ml, 133 mmol) se smísí v toluenu (200 ml) a zahřívají se na 100 °C. Poté se přidá po kapkách oxychlorid fosforečný (6,7 ml, 73 mmol) a zahřívání při 100 °C pokračuje 2,5 hodiny. Vzniklý tmavě červený roztok se odpaří do sucha a zbytek se znovu rozpustí v THF (150 ml) a použije se přímo v následujícím stupni.

Stupeň 4

Ethylester 5-(2,4-dimethoxybenzyl)-8-methoxy-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny

Hexamethyldisilazan (48,5 ml, 66 mmol) se rozpustí v THF (150 ml), ochladí se pod argonem na -70 °C a poté se zpracuje pomalu s 1,6 M roztokem n-butyllithia v hexanu (145 ml, 233 mmol). Směs se míchá 1 hodinu při teplotě -70 °C, přidá se roztok ethylesteru (E)-(dimethylaminomethylenamino)octové kyseliny (21 g, 133 mmol) v THF (50 ml) a míchání pokračuje po dobu 1 hodiny při -70 °C. Poté se při -70 °C přidá roztok 2-chlor-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-7-methoxy-3,4-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-onu (24,9 g, 66 mmol) v THF (150 ml) a směs se následně zahřívá na 10 °C po dobu cca 1 hodiny a poté se opět ochladí na -30 °C. Pomalu se přidá při teplotě -30 °C za chlazení čistá kyselina octová (38 ml, 664 mmol), zakalená suspenze se nechá ohřát na teplotu 0 °C, přidá se voda (40 ml) a vzniklý roztok se zahřívá při zpětném toku po dobu 1 hodiny a tak se získá hustá sraženina. Horká suspenze se zředí vodou (450 ml), ochladí se na 30 °C, filtruje se a bílé krystaly se promyjí směsí THF/voda 1:1 (400 ml) a suší se při 2,5 Pa/60 °C. Výtěžek: 16,7 g (56 %). t.t. 204 °C. m/z 451 (M).

Stupeň 5

Ethylester 8-methoxy-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenzo[e]azulen-3-karboxylové kyseliny

Ethylester 5-(2,4-dimethoxybenzyl)-8-methoxy-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenzo[e]azulen-3-karboxylové kyseliny (9,8 g, 22 mmol) se suspenduje v CH_2Cl_2 (50 ml), ochladí se v ledu a pomalu se zředí kyselinou trifluoroctovou (50 ml). Vzniklý čirý roztok se zpracuje při 5 °C kyselinou trifluormethansulfonovou (3,8 ml, 44 mmol). Červený roztok se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny, odpaří se do sucha a zbytek se extrahuje s CH_2Cl_2 (500 ml) a 2 x 10% NaHCO_3 (500 ml). Surový produkt (cca 10 g) se vylouží horkým ethylacetátem (100 ml), ochladí se a bílé krystaly (5,6 g, 85 %) se odfiltrují. t.t. 240 °C. m/z 301 (M).

Stupeň 6

Ethylester 6-chlor-8-methoxy-4H-2,5,10b-triazabenzo[e]azulen-3-karboxylové kyseliny

Ethylester 8-methoxy-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenzo[e]azulen-3-karboxylové kyseliny (7,5 g, 25 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidin (10,8 ml, 75 mmol) se smísí pod argonem v chlorbenzenu (80 ml). Při teplotě místnosti se přidá oxychlorid fosforečný (3,4 ml, 37 mmol) a směs se zahřívá při zpětném toku 3,5 hodiny. Výsledný roztok se ochladí na teplotu místnosti, zředí se směsí CH_2Cl_2 /aceton 100:15 (300 ml) a přímo se čistí mžikovou chromatografií na silikagelu v CH_2Cl_2 /aceton 100:15. Bílý produkt se rekrystalizuje rozpuštěním v horkém ethylacetátu (300 ml) a koncentruje se dokud se nezačne tvořit sraženina (cca 100 ml). Výtěžek: 7 g (88 %). t.t. 186 °C. m/z 301 (M).

Stupeň 7

Ethyl-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát

Ethylester 6-chlor-8-methoxy-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny (0,1 g, 0,31 mmol), formylhydrazin (41 mg, 0,69 mmol) a N-ethyldiizopropanolamin (0,054 ml, 0,31 mmol) se zahřívá při zpětném toku v chlorbenzenu (1 ml) po dobu 4 hodiny. Reakční směs se extrahuje směsí CH_2Cl_2 /voda, organická vrstva se suší a poté se odpaří. Zbytek se čistí chromatografií na silikagelu v CH_2Cl_2 /MeOH 30:1. t.t. 197 °C. m/z 325 (M).

Příklad 2

Ethyl-3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát

Stupeň 1

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

Tento meziprodukt je známý a může se připravit způsoby, které jsou známe ve stavu techniky, například následujícím způsobem:

Směs 2-amino-5-methylbenzoové kyseliny (45,2 g, 0,30 mol) a ethylchlorformiátu (31,4 ml, 0,33 mol) v dioxanu (250 ml) se zahřívá při zpětném toku 4,5 hodiny. Po ochlazení se přidá acetylchlorid (50 ml) a zahřívání při zpětném toku pokračuje další 4 hodiny. Po ochlazení se směs odpaří a vzniklá pevná látka se vylouží směsí terc-butylmethylester:heptan (1:1, 400 ml), zahříváním při zpětném toku 1 hodinu. Pevná látka se odfiltruje a promyje se směsí terc-butylmethylether:heptan (1:1, 80 ml). Výtěžek: 47,7 g (90 %). m/z 177 (M).

Stupeň 2

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

Suspenze 6-methyl-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dionu (18,3 g, 103 mmol) obsahující (2,4-dimethoxybenzylamino)octovou kyselinu (25,6 g, 114 mmol) v p-xylenu (125 ml) se zahřívá při zpětném toku (150 °C) po dobu 2,5 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se sraženina odfiltruje a promyje se p-xylenem (2 x 20 ml). Výtěžek: 34,1 g (97 %). m/z 341 (MH⁺).

Stupeň 3

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

4-(2,4-Dimethoxybenzyl)-7-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]-diazepin-2,5-dion (34,0 g, 100 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidin (28,9 ml, 200 mmol) se smísí v toluenu (100 ml) a zahřívají se na teplotu 100 °C. Po kapkách se přidá oxychlorid fosforečný (10,1 ml, 110 mmol) a zahřívání na 100 °C pokračuje po dobu 2,5 hodin. Vzniklý tmavě červený roztok se použije přímo v následujícím stupni.

Stupeň 4

Ethylester 5-(2,4-dimethoxybenzyl)-8-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny

Hexamethyldisilazan (68,7 ml, 330 mmol) se rozpustí v THF (350 ml), ochladí se pod argonem na -70 °C a pomalu se zpracuje 1,6 M roztokem n-BuLi v hexanu (206 ml, 330 mmol). Směs se míchá 1 hodinu při -70 °C a přidá se roztok ethylesteru (E)-(dimethylaminomethylenamino)octové kyseliny (31,6 g, 200 mmol) v THF (30 ml) a míchání pokračuje 1 hodinu při -70 °C. Poté se přidá při -70 °C roztok 2-chlor-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-7-methyl-3,4-

-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-onu (35,9 g, 100 mmol) (připraven jak je popsáno shora) a následně se směs zahřeje během 1 hodiny na 10 °C a opět se ochladí na -30 °C. Po 30 minutách se přidá při -30 °C kyselina octová (57 ml) a vzniklá suspenze se ohřeje na teplotu místnosti a přidá se voda (57 ml) a vzniklá směs se zahřívá při zpětném toku 14 hodin. Po ochlazení se směs odpaří a poté se rozpustí v DCM (300 ml). Tento roztok se poté promyje s HCl (1 M, 2 x 100 ml) a 10% hydrogenuhlíčitanem sodným (100 ml), suší se (Na_2SO_4) a odpaří se. Chromatografií na silikagelu eluováním s EtOAc se získá 17,6 g (41 %) produktu. m/z 436 (MH^+).

Stupeň 5

Ethylester 8-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny

Ethylester 5-(2,4-dimethoxybenzyl)-8-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny (9,8 g, 23 mmol) se suspenduje v CH_2Cl_2 (100 ml), ochladí se na ledu a pomalu se zředí s kyselinou trifluoroctovou (30 ml). Vzniklý roztok se zpracuje při 5 °C s kyselinou trifluormethansulfovou (3,0 ml, 34 mmol). Červený roztok se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Směs se poté odpaří a rozpustí se v CH_2Cl_2 (20 ml), promyje se s 10% hydrogenuhlíčitanem sodným (2 x 5 ml) a organická vrstva se suší (Na_2SO_4) a odpaří se. Triturací s EtOAc se získá 9,55 g (92 %) produktu. m/z (M-H^-).

Stupeň 6 a stupeň 7 (bez izolace ethylesteru 6-chlor-8-methyl-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny)

Ethylester 6-chlor-8-methyl-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny a ethyl-3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát

Ethylester 8-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny (9,5 g, 33 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidin (14,4 ml, 99 mmol) se smísí pod argonem v chlorbenzenu (100 ml). Při teplotě místnosti se přidá oxychlorid fosforečný (4,6 ml, 50 mmol) a vzniklá směs se zahřívá při zpětném toku 1,5 hodiny. Po ochlazení se směs odpaří a použije se v následujícím stupni. Směs se rozpustí v chlorbenzenu (100 ml) a poté se přidá N,N-ethyldiizopropylamin (5,7 ml, 33 mmol) a formylhydrazin (4,4 g, 6,6 mmol) a vzniklá směs se zahřívá při zpětném toku 4 hodiny. Po ochlazení se směs odpaří a rozpustí se v CH_2Cl_2 (50 ml) a vodě (20 ml). Organická vrstva se oddělí, suší (Na_2SO_4) a odpaří se. Chromatografií na silikagelu eluováním s EtOAc se získá 2,85 g (28 %) produktu. m/z 310 (MH^+). t.t. 236 až 238 °C.

Příklad 3

Ethyl-3-izopropyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d]-[1,4]benzodiazepin-10-karboxylát

Stupeň 1

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

Směs 2-amino-5-izopropylbenzoové kyseliny (30 g, 16,7 mmol) a ethylchlorformiátu (1,75 ml, 1,84 mmol) v dioxanu (20 ml) se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny. Po ochlazení se přidá acetylchlorid (1,4 ml) a zahřívání při zpětném toku pokračuje další 3 hodiny. Po ochlazení se směs odpaří a vzniklá pevná látka se vylouží směsí terc-butylether:heptan (1:1, 20 ml) zahříváním při zpětném toku po dobu 1 hodiny. Pevná látka se poté odfiltruje a promyje se směsí terc-butylmethyl-ether:heptan (1:1, 10 ml). Výtěžek 3,1 g (89 %) produktu. m/z 204 (M-H^-).

Stupeň 2

4-(2,4-Dimethoxybenzyl)-7-izopropyl-3,4-dihydro-1H-benzo-[e][1,4]diazepin-2,5-dion

Suspenze 6-izopropyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dionu (3,0 g, 15 mmol) obsahující (2,4-dimethoxybenzylamino)octovou kyselinu (3,7 g, 16 mmol) v p-xylenu (40 ml) se zahřívá při zpětném toku (150 °C) po dobu 2,5 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se sraženina odfiltruje a promyje se s p-xylenem (2 x 20 ml). Výtěžek 4,9 g (90 %) produktu. m/z 367 (M-H)⁻.

Stupeň 3

2-Chlor-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-7-izopropyl-3,4-dihydrobenzo-[e][1,4]diazepin-5-on

4-(2,4-Dimethoxybenzyl)-7-izopropyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e]-[1,4]diazepin-2,5-dion (1,5 g, 4,1 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidinu (1,76 ml, 12,2 mmol) se smísí v toluenu (8 ml) a zahřívá se na 100 °C. Po kapkách se přidá oxychlorid fosforečný (559 µl, 6,1 mmol) a zahřívání při teplotě 100 °C pokračuje po dobu 2,5 hodiny. Po ochlazení se směs odpaří a rozpustí se v THF (10 ml) a použije se přímo v následujícím stupni.

Stupeň 4

Ethylester 5-(2,4-dimethoxybenzyl)-8-izopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny

Hexamethyldisilazan (2,8 ml, 13,4 mmol) se rozpustí v THF (25 ml), ochladí se pod argonem na -70 °C a pomalu se zpracuje 1,6 M roztokem n-BuLi v hexanu (8,4 ml, 13,4 mmol). Směs se míchá 1 hodinu při -70 °C a přidá se roztok ethylesteru (E)-(dimethylaminomethylenamino)octové kyseliny (1,28 g, 8,1 mmol) v THF (5 ml) a míchání pokračuje 1 hodinu při -70 °C. Poté se

přidá při $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ roztok 2-chlor-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-7-izopropyl-3,4-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-onu (1,59 g, 4,1 mmol) (připraven jak je popsáno shora) a následně se směs zahřeje během 1 hodiny na $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a opět se ochladí na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po 30 minutách se přidá při $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ kyselina octová (3,0 ml) a vzniklá suspenze se ohřeje na teplotu místnosti a přidá se voda (3,0 ml) a vzniklá směs se zahřívá při zpětném toku 14 hodin. Po ochlazení se směs odpaří a poté se rozpustí v DCM (30 ml). Tento roztok se poté promyje s HCl (1 M, 2 x 15 ml) a nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (10 ml), suší se (Na_2SO_4) a odpaří se. Chromatografií na silikagelu eluováním směsí EtOAc:hexan se získá 1,9 g (99 %) produktu. m/z 464 (MH^+).

Stupeň 5

Ethylester 8-izopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenzo[e]azulen-3-karboxylové kyseliny

Ethylester 5-(2,4-dimethoxybenzyl)-8-izopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenzo[e]azulen-3-karboxylové kyseliny (410 mg, 0,9 mmol) se suspenduje v CH_2Cl_2 (3,0 ml), ochlazeném v ledu a pomalu se zředí kyselinou trifluoroctovou (2,0 ml). Vzniklý roztok se zpracuje při $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ s trifluormethansulfonovou kyselinou (10 ml, 1,3 mmol). Červený roztok se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Směs se poté odpaří a rozpustí se v CH_2Cl_2 (20 ml), promyje se hydrogenuhličitanem sodným (10%, 2 x 5 ml) a organická vrstva se suší (Na_2SO_4) a odpaří. Triturací s EtOAc se získá 250 mg (90 %) produktu. m/z 313 (MH).

Stupeň 6

Ethylester 6-chlor-8-izopropyl-4H-2,5-10b-triazabenzo[e]azulen-3-karboxylové kyseliny

Ethylester 8-izopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triaza-benzo[e]azulen-3-karboxylové kyseliny (1,8 g, 5,6 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidin (2,4 ml, 16,9 mmol) se smísí pod argonem v chlorbenzenu (10 ml). Při teplotě místnosti se přidá oxychlorid fosforečný (771 μ l, 8,4 mmol) a vzniklá směs se zahřívá při zpětném toku po dobu 2 hodin. Po ochlazení se směs odpaří. Chromatografií na silikagelu eluováním s EtOAc se získá 1,3 g (68 %) produktu.

Stupeň 7

Ethyl-3-izopropyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d]-[1,4]benzodiazepin-10-karboxylát

Ethylester 6-chlor-8-izopropyl-4H-2,5-10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny (50 mg, 0,15 mmol), formylhydrazin (10 mg, 0,17 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidin (24 μ l, 0,17 mmol) se zahřívá při zpětném toku v chlorbenzenu (2 ml) po dobu 2 hodin. Reakční směs se poté odpaří. Chromatografií preparativní HPLC se získá 8,7 g (17 %) produktu. m/z 338 (M). t.t. 160 až 163 °C.

Příklad 4 (metoda A)

Ethyl-3-brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát

Stupeň 1

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

Suspenze 6-brom-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dionu (22,0 g, 91 mmol) obsahující (2,4-dimethoxybenzylamino)octovou kyselinu (22,5 g, 100 mmol) v p-xyleny (200 ml) se zahřívá při zpětném toku (150 °C) po dobu 1 hodiny. Po ochlazení na teplotu

místnosti se sraženina filtruje a promyje se p-xylenem (100 ml). Výtěžek 33,5 g (91 %) produktu. m/z 403/405 (M).

Stupeň 2

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

4-(2,4-Dimethoxybenzyl)-7-brom-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion (3,0 g, 7,4 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidin (2,1 ml, 14,8 mmol) se smísí v toluenu (30 ml) a zahřívá se na 100 °C. Poté se přidá po kapkách oxychlorid fosforečný (745 µl, 8,1 mmol) a zahřívání při 100 °C pokračuje 2,5 hodiny. Vzniklý červený roztok se odpaří a zbytek se rozpustí v THF (10 ml) a použije se přímo v dalším stupni.

Stupeň 3

Ethylester 5-(2,4-dimethoxybenzyl)-8-brom-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny

Hexamethyldisilazan (5,1 ml, 24,4 mmol) se rozpustí v THF (30 ml), ochladí se pod argonem na -70 °C a pomalu se zpracuje 1,6 M roztokem n-BuLi v hexanu (14,5 ml, 23,2 mmol). Směs se míchá 1 hodinu při -70 °C a přidá se roztok ethylesteru (E)-(dimethylaminomethylenamino)octové kyseliny (2,34 g, 14,8 mmol) v THF (10 ml) a míchání pokračuje 1 hodinu při -70 °C. Poté se přidá při -70 °C roztok 2-chlor-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-7-brom-3,4-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-onu (3,1 g, 7,4 mmol) (přípraven jak je popsáno shora) a následně se směs zahřeje během 1 hodiny na 10 °C a opět se ochladí na -30 °C. Po 30 minutách se přidá při -30 °C kyselina octová (8 ml) a vzniklá suspenze se ohřeje na teplotu místnosti a přidá se voda (8 ml) a vzniklá směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny. Po ochlazení se směs odpaří a poté se rozpustí v DCM (30 ml).

Tento roztok se poté promyje s HCl (1 M, 2 x 15 ml) a nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (10 ml), suší se (Na_2SO_4) a odpaří se. Chromatografií na silikagelu eluováním EtOAc se získá 0,9 g (24 %) produktu. m/z 500/502 (M).

Stupeň 4

Ethylester 8-brom-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenzoo[e]azulen-3-karboxylové kyseliny

Ethylester 5-(2,4-dimethoxybenzyl)-8-brom-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenzoo[e]azulen-3-karboxylové kyseliny (2,6 g, 5,2 mmol) se suspenduje v CH_2Cl_2 (15 ml) ochlazeném v ledu a pomalu se zředí kyselinou trifluoroctovou (11,9 ml). Vzniklý roztok se zpracuje při 5 °C s kyselinou trifluormethansulfovou (680 μl , 7,8 mmol). Červený roztok se míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Směs se poté odpaří a rozpustí se v CH_2Cl_2 (50 ml), promyje se hydrogenuhličitanem sodným (10%, 2 x 25 ml) a organická vrstva se suší (Na_2SO_4) a odpaří se. Triturací s EtOAc se získá 1,8 g (100 %) produktu. m/z 350/352 (M).

Stupeň 5 a stupeň 6

Ethylester 6,8-dibrom-4H-2,5-10b-triazabenzoo[e]azulen-3-karboxylové kyseliny a ethylester 8-brom-6-hydrazino-4H-2,5,10b-triazabenzoo[e]azulen-3-karboxylové kyseliny

Ethylester 8-brom-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenzoo[e]azulen-3-karboxylové kyseliny (0,2 g, 0,6 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidin (165 μl , 1,1 mmol) se smísí v toluenu (5 ml), směs se zpracuje fosforylbromidem (180 mg, 0,6 mmol) a zahřívá se při zpětném toku 5 hodin. Po ochlazení se směs odpaří a zbytek se extrahuje s CH_2Cl_2 (10 ml) a vodou (10 ml). Organická vrstva se oddělí, suší (Na_2SO_4) a poté se odpaří. Zbytek se

rozpustí v THF (10 ml) a zpracuje se bezvodým roztokem hydrazinu (1 M, v THF, 2,0 ml, 0,2 mmol) a vzniklá směs se zahřívá při zpětném toku 12 hodin. Po ochlazení se směs odpaří a pevná látka se použije přímo v dalším stupni. m/z 364/366 (M).

Stupeň 7

Ethyl-3-brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát

Směs ethylesteru 8-brom-6-hydrazino-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny (0,4 g, 0,6 mmol) v ethanolu (16 ml) obsahující triethylorthoformiát (285 μ l, 1,7 mmol) se zahřívá při zpětném toku 18 hodin. Po ochlazení se směs odpaří. Chromatografií na silikagelu eluováním s EtOAc se získá 4,6 mg (5 %) produktu. m/z 374/376 (M). t.t. 198 až 200 °C.

Příklad 4 (metoda B)

Ethylester 6-chlor-8-brom-4H-2,5-10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny

Ethylester 8-brom-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny (2,3 g, 6,4 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidin (2,8 ml, 19,3 mmol) se smísí pod argonem v chlorbenzenu (25 ml). Při teplotě místnosti se přidá oxychlorid fosforečný (882 μ l, 0,96 mmol) a vzniklá směs se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny. Po ochlazení se směs odpaří. Chromatografií na silikagelu eluováním s EtOAc se získá 1,4 g (59 %) produktu. m/z 368/370 (M).

Příklad 5

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

Stupeň 1

3-(3-Cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-8-methoxy-4,5-dihydro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-on

Hexamethyldisilazan (29 ml, 139 mmol) se rozpustí v THF (250 ml), ochladí se pod argonem na -70 °C a pomalu se zpracuje 1,6 M roztokem BuLi v hexanu (88 ml). Směs se míchá 15 minut při teplotě -70 °C a během 15 minut se přidá roztok (E/Z)-N'-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-N,N-dimethylformamidinu (16,4 g, 840 mmol) v THF (50 ml). Vzniklý oranžový roztok se míchá 30 minut při -70 °C, poté se přidá během 15 minut surový toluenový roztok 2-chlor-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-7-methoxy-3,4-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-onu (13,5 g, 42 mmol) a míchání pokračuje při teplotě -70 °C po dobu 30 minut. Reakční směs se zalije při -70 °C kyselinou octovou (30 ml) a nechá se ohřát na teplotu místnosti. Přidá se voda (30 ml) a tmavě červený roztok se zahřívá při zpětném toku 2 hodiny a poté se odpaří. Zbytek se rozpustí v CH₂Cl₂ (200 ml) a extrahuje se s 1 N HCl a 10% NaHCO₃. Produkt se krystalizuje po zahuštění přímo z CH₂Cl₂. Výtěžek 11 g (53 %) produktu. t.t. >240 °C. m/z 487 (M).

Stupeň 2

3-(3-Cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methoxy-4,5-dihydro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-on

3-(3-Cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-8-methoxy-4,5-dihydro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-on (5 g, 10,3 mmol) se rozpustí v CH₂Cl₂ (30 ml), ochlazeném na 0

°C a poté se pomalu přidá TFA (30 ml) a poté kyselina tri-fluormethansulfonová (2 ml, 22,9 mmol). Směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti, odpaří se, zbytek se rozpustí v CH₂Cl₂ (100 ml) a extrahuje se s 10% NaHCO₃. Produkt se vysráží po odpaření CH₂Cl₂. Výtěžek 3 g (86 %) produktu; t.t. 245 °C. m/z 337 (M).

Stupeň 3

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

3-(3-Cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methoxy-4,5-dihydro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-on (1 g, 3 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidin (0,856 ml, 5,9 mmol) se smísí v toluenu (25 ml), směs se zpracuje s fosforylbromidem (0,935 g, 3,3 mmol) a zahřívá se při zpětném toku 15 hodin. Toluén se odpaří a zbytek se extrahuje s CH₂Cl₂ (50 ml) a vodou (50 ml). Organická vrstva se suší, odpaří, znovu se rozpustí v THF (50 ml) a při teplotě zpětného toku se zpracuje přes noc s 1 M roztokem bezvodého hydrazinu v THF (10 ml, 10 mmol). Směs se odpaří a přímo chromatografuje na silikagelu ve směsi CH₂Cl₂/MeOH 10:1. Získá se světle hnědá pevná látka (0,4 g, 38 %). m/z 352 (MH⁺).

Stupeň 4

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

[3-(3-Cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methoxy-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-yl]hydrazin (0,1 g, 2,8 mmol) a triethylorthoformiát (0,142 ml, 0,085 mmol) se zahřívají při zpětném toku v ethanolu (8 ml) po dobu 14 hodin. Vzniklý roztok se ochladí v ledu a bílé krystaly se odfiltrují. Výtěžek 80 mg (78 %) produktu. t.t. 252 °C. m/z 361 (M).

Příklad 6

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

Stupeň 1

3-(3-Cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-8-methyl-4,5-dihydro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-on

4-(2,4-Dimethoxybenzyl)-7-methyl-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion (5,0 g, 14,7 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidin (6,4 ml, 44,0 mmol) se smísí v toluenu (50 ml) a smě se zahřeje na 100 °C. Poté se po kapkách přidá oxychlorid fosforečný (4,0 ml, 44,0 mmol) a zahřívání při 100 °C pokračuje 2 hodiny. Po ochlazení se směs odpaří a rozpustí se v THF (2,0 ml) a použije se přímo v následujícím stupni. Hexamethyldisilazan (10,1 ml, 48,5 mmol) se rozpustí v THF (60 ml), ochladí se pod argonem na -70 °C a pomalu se zpracuje 1,6 M roztokem BuLi v hexanu (30,3 ml, 48,5 mmol). Směs se míchá 1 hodinu při teplotě -70 °C a poté se přidá roztok (E/Z)-N'-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-N,N-dimethylformamidinu (5,7 g, 29,4 mmol) v THF (2 ml) a míchání pokračuje 1 hodinu při -70 °C. Poté se přidá při -70 °C roztok 2-chlor-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-7-methyl-3,4-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-onu (5,28 g, 14,7 mmol) (připraven jak je popsáno shora) a poté se směs nechá během 1 hodiny ohřát na teplotu 10 °C a opět se ochladí na -30 °C. Po 30 minutách se přidá při -30 °C kyselina octová (17 ml) a suspenze se zahřeje na teplotu místnosti a přidá se voda (17 ml) a vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti 12 hodin. Směs se odpaří a zbytek se znovu rozpustí v EtOAc (100 ml). Tento roztok se poté promyje s HCl (1 M, 2 x 50 ml) a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml), suší se

(Na₂SO₄) a odpaří se. Filtrací na silikagelu eluováním směsí EtOAc:hexan (9:1) se získá 4,8 g (69 %) produktu. m/z 471 (M).

Stupeň 2

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

3-(3-Cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-8-methyl-4,5-dihydro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-on (17,5 g, 37,1 mmol) se suspenduje v CH₂Cl₂ (100 ml) ochlazeném v ledu a pomalu se zředí kyselinou trifluoroctovou (85,2 ml). Vzniklý roztok se zpracuje při 5 °C trifluormethansulfonovou kyselinou (4,9 ml, 55,7 mmol). Červený roztok se míchá při teplotě místnosti 4 hodiny. Směs se odpaří a rozpustí se v CH₂Cl₂ (100 ml), promyje se hydrogenuhličitanem sodným (10%, 2 x 50 ml) a organická vrstva se suší (Na₂SO₄) a odpaří. Vyluhováním v EtOAc (100 ml) a následným pomalým přidáním hexanu (100 ml) se získá pevná látka, která se dvakrát promyje směsí EtOAc:hexan (1:1, 2 x 20 ml). Výtěžek 9,3 g (78 %) produktu. m/z 321 (M).

Stupeň 3

6-Chlor-3-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-thiomethyl-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen

3-(3-Cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methyl-4,5-dihydro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-on (9,3 g, 28,8 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidin (12,5 ml, 86,5 mmol) se smísí pod argonem v chlorbenzenu (100 ml). Při teplotě místnosti se přidá oxychlorid fosforečný (4,0 ml, 43,2 mmol) a vzniklá směs se zahřívá při zpětném toku po dobu 2 hodin. Po ochlazení se směs odpaří a poté se extrahuje s CH₂Cl₂ (100 ml) a vodou (50 ml). Organická vrstva se oddělí, suší (Na₂SO₄) a odpaří.

Chromatografií na silikagelu eluováním směsí CH_2Cl_2 : aceton (30:1) se získá 3,8 g (39 %) produktu. m/z 340 (MH^+).

Stupeň 4

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

Směs 6-chlor-3-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-thio-methyl-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulenu (3,0 g, 8,8 mmol), formylhydrazinu (1,1 g, 17,7 mmol) a N,N-ethyldiizopropylaminu (1,5 ml, 8,8 mmol) v chlorbenzenu (30 ml) se zahřívá při zpětném toku 2,5 hodiny. Po ochlazení se směs odpaří a extrahuje se s CH_2Cl_2 (100 ml) a vodou (50 ml). Organická vrstva se oddělí, suší (Na_2SO_4) a odpaří. Chromatografií na silikagelu eluováním směsí CH_2Cl_2 :aceton (30:1) se získá 2,4 g (80 %) produktu. m/z 346 (MH^+). t.t. 253 až 256 °C.

Příklad 7

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

Stupeň 1 a stupeň 2

3-(3-Cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-8-brom-4,5-dihydro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-on

4-(2,4-Dimethoxybenzyl)-7-brom-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]-diazepin-2,5 dion (5,0 g, 12.3 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidin (5,3 ml, 37,0 mmol) se smísí v toluenu (20 ml) a směs se zahřeje na 100 °C. Poté se přidá po kapkách oxychlorid fosforečný (3,4 ml, 37,0 mmol) a zahřívání na 100 °C pokračuje po dobu 2 hodin. Po ochlazení se směs odpaří a rozpustí se v THF a použije se přímo v následujícím stupni. Hexamethyl-disilazan (8,5 ml, 40,7 mmol) se rozpustí v THF (60 ml),

ochladí se pod argonem na $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pomalu se zpracuje 1,6 M roztokem BuLi v hexanu (25,5 ml, 40,7 mmol). Směs se míchá 1 hodinu při teplotě $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ a poté se přidá roztok (E/Z)-N'-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-N,N-dimethylformamidinu (4,8 g, 24,7 mmol) v THF (2 ml) a míchání pokračuje 1 hodinu při $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Poté se přidá při $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ roztok 2-chlor-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-7-brom-3,4-dihydrobenzo[e][1,4]diazepin-5-onu (5,26 g, 12,4 mmol) (připraven jak je popsáno shora) a poté se směs nechá během 1 hodiny ohřát na teplotu $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a opět se ochladí na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po 30 minutách se přidá při $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ kyselina octová (14 ml) a suspenze se zahřeje na teplotu místnosti a přidá se voda (14 ml) a vzniklá směs se míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Směs se odpaří a zbytek se znovu rozpustí v EtOAc (100 ml). Tento roztok se poté promyje s HCl (1 M, 2 x 50 ml) a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml), suší se (Na_2SO_4) a odpaří se. Filtrací na silikagelu eluováním směsí EtOAc:hexan (9:1) se získá 2,0 g (31 %) produktu. m/z 536/538 (M).

Stupeň 3

3-(3-Cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-brom-4,5-dihydro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-on

3-(3-Cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-8-brom-4,5-dihydro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-on (1,1 g, 2,0 mmol) se suspenduje v CH_2Cl_2 (6 ml), ochladí se v ledu a pomalu se zředí kyselinou trifluoroctovou (4,7 ml). Vzniklý roztok se zpracuje při $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ s kyselinou trifluormethansulfonovou (266 μl , 3,0 mmol). Červený roztok se míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Směs se poté odpaří a rozpustí se v CH_2Cl_2 (10 ml), promyje se nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (10 ml) a organická vrstva se suší (Na_2SO_4) a odpaří.

Triturací s EtOAc se získá 772 mg (100 %) produktu. m/z 385/387 (M-H⁻).

Stupeň 4

6-Chlor-3-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-brom-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen

3-(3-Cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-brom-4,5-dihydro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-on (1,1 g, 20,3 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidin (881 µl, 6,1 mmol) se smísí pod argonem v chlorbenzenu (8 ml). Poté se přidá při teplotě místnosti oxychlorid fosforečný (279 µl, 3,1 mmol) a vzniklá směs se zahřívá při zpětném toku 2,5 hodiny. Po ochlazení se směs odpaří a poté se extrahuje s CH₂Cl₂ (50 ml) a vodou (25 ml). Organická vrstva se oddělí, suší se (Na₂SO₄) a odpaří se. Chromatografií na silikagelu eluováním směsí CH₂Cl₂:aceton (30:1) se získá 550 mg (67 %) produktu. m/z 403/405 (M-H⁻).

Stupeň 5

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

Směs 6-chlor-3-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-brom-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulenu (150,0 mg, 0,37 mmol), formylhydrazinu (245,0 mg, 0,41 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidinu (59 µl, 0,41 mmol) v chlorbenzenu (6 ml) se zahřívá při zpětném toku po dobu 3 hodin. Po ochlazení se směs odpaří. Chromatografií na silikagelu eluováním směsí CH₂Cl₂:aceton (30:1) se získá 94 mg (62 %) produktu. m/z 410/412 (M). t.t. 259 až 261 °C.

Příklad 8

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

Stupeň 1

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

Tento meziprodukt je známý a může se připravit metodami, které jsou známé ve stavu techniky, například následujícím způsobem:

Směs 2-amino-5-methylbenzoové kyseliny (4,9 g, 26,7 mmol) a ethylchlorformiátu (2,9 ml, 30,0 mmol) v dioxanu (25 ml) se zahřívá při zpětném toku po dobu 2 hodin. Po ochlazení se přidá acetylchlorid (2,3 ml) a zahřívání pokračuje při zpětném toku další 3 hodiny. Po ochlazení se směs odpaří a výsledná pevná látka se vyluhuje směsí terc-butylmethylether:heptan (1:1, 20 ml) zahřívá se při zpětném toku po dobu 1 hodiny. Pevná látka se poté filtruje a promyje se směsí terc-butylmethylether:heptan (1:1, 10 ml) a získá se 4,8 g (85 %) produktu. m/z ($M-H^-$).

Stupeň 2

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

Suspenze 6-methylsulfanyl-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dionu (4,8 g, 23 mmol) obsahující (2,4-dimethoxybenzylamino)octovou kyselinu (5,6 g, 25 mmol) v p-xyenu (50 ml) se zahřívá při zpětném toku (150 °C) po dobu 3 hodin. Po ochlazení na teplotu místnosti se sraženina odfiltruje a promyje se p-xylenem (2 x 20 ml). Výtěžek 7,5 g (89 %) produktu. m/z 373 (MH^+).

Stupeň 3

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

4-(2,4-Dimethoxybenzyl)-7-methylsulfanyl-3,4-dihydro-1H-benzo-[e][1,4]diazepin-2,5-dion (630 mg, 1,7 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidin (489 μ l, 3,4 mmol) se smísí v toluenu (5 ml) a zahřívá se na 100 °C. Poté se po kapkách přidá oxychlorid fosforečný (170 μ l, 1,9 mmol) a zahřívání při 100 °C pokračuje po dobu 1 hodiny. Vzniklý tmavě červený roztok se použije přímo v dalším stupni.

Stupeň 4

3-(3-Cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-8-methylsulfanyl-4,5-dihydro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-on

Hexamethyldisilazan (1,2 ml, 5,6 mmol) se rozpustí v THF (10 ml), ochladí se pod argonem na -70 °C a pomalu se zpracuje 1,6 M roztokem BuLi v hexanu (3,5 ml, 5,6 mmol). Směs se míchá 1 hodinu, při teplotě -70 °C, přidá se roztok (E/Z)-N'-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-ylmethyl)-N,N-dimethylformamidinu (0,66 g, 3,3 mmol) v THF (30 ml) a míchání pokračuje 1 hodinu při teplotě -70 °C. Poté se přidá při -70 °C roztok 2-chlor-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-7-methylsulfanyl-3,4-dihydrobenzo[e]-[1,4]diazepin-5-onu (0,67 g, 1,7 mmol) (připraven jak je popsáno shora), směs se nechá zahřát na teplotu 10 °C během 1 hodiny a poté se ochladí opět na -30 °C. Po 30 minutách se přidá při -30 °C kyselina octová (4 ml) a suspenze se nechá ohřát na teplotu místnosti a přidá se voda (4 ml) a vzniklá směs se zahřívá při zpětném toku 6 hodin. Po ochlazení se směs odpaří a poté se znovu rozpustí v CH₂Cl₂ (20 ml). Tento roztok se poté promyje s HCl (1 M, 2 x 30 ml) a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (30 ml), suší se (Na₂SO₄) a odpaří se. Chromatografií na silikagelu a eluováním s EtOAc se získá 0,29 g (34 %) produktu. m/z 504 (MH⁺).

Stupeň 5

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

3-(3-Cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-8-methylsulfanyl-4,5-dihydro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-on (280 mg, 0,6 mmol) se suspenduje v CH_2Cl_2 (5 ml), ochladí se v ledu a zředí se pomalu kyselinou trifluoroctovou (1,3 ml). Vzniklý roztok se zpracuje při 5 °C s kyselinou trifluormethansulfonovou (74 μl , 0,8 mmol). Červený roztok se míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Směs se poté odpaří a rozpustí se v CH_2Cl_2 (10 ml), promyje se nasyceným hydrogenuhlíčitanem sodným (10 ml) a organická vrstva se suší (Na_2SO_4) a odpaří. Triturací s EtOAc se získá 160 mg (81 %) produktu. m/z 354 (MH^+).

Stupeň 6 a stupeň 7

6-Brom-3-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methylsulfanyl-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen a
[3-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methylsulfanyl-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-yl]hydrazin

3-(3-Cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methylsulfanyl-4,5-dihydro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-on (160 mg, 0,45 mmol) a N,N-dimethyl-p-toluidin (131 μl , 0,0 mmol) se smísí v toluenu (5 ml), zpracují se fosforylbromidem (143 mg, 0,5 mmol) a směs se zahřívá při zpětném toku 5 hodin. Po ochlazení se směs odpaří a zbytek se extrahuje CH_2Cl_2 (10 ml) a vodou (10 ml). Organická vrstva se oddělí, suší se (Na_2SO_4) a poté se odpaří. Zbytek se znovu rozpustí v THF (10 ml) a zpracuje se bezvodým roztokem hydrazinu (1 M, v THF, 1,6 ml, 0,16 mmol) a vzniklá směs se zahřívá při zpětném toku po dobu 12 hodin. Po ochla-

zení se směs odpaří a pevný zbytek se použije přímo v příštím stupni. m/z 368 (MH^+).

Stupeň 8

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

Směs obsahující [3-(3-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-5-yl)-8-methylsulfanyl-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-yl]hydrazin (210 mg, 0,57 mmol) a triethylorthoformiát (285 μ l, 1,7 mmol) v ethanolu (8 ml) se zahřívá při zpětném toku 3 hodiny. Po ochlazení se směs odpaří. Chromatografií na silikagelu eluováním s EtOAc se získá 43 mg (20 %) produktu. m/z 377 (M). t.t. 164 až 166 °C.

Příklad 9

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

Syntéza sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle hnědé pevné látky, t.t. 263 až 264 °C je popsána v Heterocycles, díl 39, č. 2, 1994.

Příklad 10

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

Syntéza sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle hnědé pevné látky, t.t. 298 až 300 °C je popsána v Heterocycles, díl 39, č. 2, 1994.

Příklad 11

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

Syntéza sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle hnědé pevné látky, t.t. 233 až 234 °C je popsána v Heterocycles, díl 39, č. 2, 1994.

Příklad 12

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

Syntéza sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle hnědé pevné látky, t.t. 253 až 254 °C je popsána v Heterocycles, díl 39, č. 2, 1994.

Příklad 13

Ethyl-3-chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát

Syntéza sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle hnědé pevné látky, t.t. 226 až 227 °C je popsána v Heterocycles, díl 39, č. 2, 1994.

Příklad 14

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

Syntéza sloučeniny uvedené v názvu ve formě světle hnědé pevné látky, t.t. 298 až 300 °C je popsána v Heterocycles, díl 39, č. 2, 1994.

Příklad 15

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

Analogicky k příkladu 2 (stupeň 4) za použití 2-chlor-1,1,1-trimethoxyethanu se získá 53 % produktu, t.t. 220 °C. m/z 409 (M).

Příklad 16

10-(3-Cyklopropyl-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

Analogicky k příkladu 2 (stupeň 4) za použití triethylorthoacetátu se získá 48 % produktu. t.t. 222 °C. m/z 376 (MH⁺).

Příklad 17

10-(3-Cyklopropyl-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

Analogicky k příkladu 2 (stupeň 4) za použití triethylorthopropionátu se získá 47 % produktu. t.t. 240 °C. m/z 390 (MH⁺).

Příklad 18

Ethyl-3-methoxy-7-benzyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu kyseliny fenyloctové se získá 92 % produktu. t.t. 198 °C. m/z 415 (M).

Příklad 19

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití acetylhydrazidu se získá 98 % produktu. t.t. 210 °C. m/z 339 (M).

Příklad 20

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu indol-3-octové kyseliny se získá 92 % produktu. t.t. 198 °C. m/z 415 (M).

Příklad 21

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrochloridu dimethylaminoacethydrazidu se získá 38 % produktu. t.t. 189 °C. m/z 383 (MH⁺).

Příklad 22

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití 3-hydroxypropanhydrazidu, se získá sloučenina uvedená v názvu, m/z 370 (MH^+).

Příklad 23

Ethyl-7-[(2R)-5-oxo-2-pyrrolidiny]-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití (S)-5-oxo-2-pyrrolidinkarboxyhydrazidu, se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 160 °C, m/z 408 (M).

Příklad 24

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití 2-hydrazino-2-oxoacetamidu, t.t. 256 °C, m/z 368 (M).

Příklad 25

Ethyl-7-hydroxymethyl-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu hydroxyoctové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 255 °C, m/z 355 (M).

Příklad 26

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu 3,4-dimethoxyfenyloctové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 196 °C, m/z 476 (MH⁺).

Příklad 27

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu 3-methoxyfenyloctové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 209 °C. m/z 446 (MH⁺).

Příklad 28

Ethyl-3-chlor-7-benzyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu fenyloctové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 188 °C, m/z 420 MH⁺).

Příklad 29

Ethyl-3-chlor-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-9H-imidazol[1,5-a]-[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu indol-3-octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 242 °C, m/z 459 MH⁺).

Příklad 30

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu oxamové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. >250 °C, m/z 373 (MH⁺).

Příklad 31

Ethyl-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-karboxylát

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití za použití hydrazidu (2-methyl-1H-indol-3-yl)octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 220 °C, m/z 203 (M).

Příklad 32

Ethyl-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-karboxylát

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu (5-methyl-1H-indol-3-yl)octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. >250 °C, m/z 468 (M).

Příklad 33

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu (2-chlorfenyl)octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 215 °C, m/z 449 (M).

Příklad 34

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu (2-methoxyfenyl)octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 80 °C, m/z 445 (M).

Příklad 35

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití N,N-diethyl-2-hydrazino-2-oxoacetamidu, t.t. 75 °C, m/z 425 (MH⁺).

Příklad 36

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu (2-trifluormethylfenyl)octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 225 °C, m/z 483 (M).

Příklad 37

Ethyl-3-methoxy-7-[(7-methoxy-1H-indol-3-yl)methyl]-9H-imid-

azo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu (5-methoxy-1H-indol-3-yl)octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. >250 °C, m/z 485 (MH⁺).

Příklad 38

Ethyl-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-karboxylát

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu benzo[1,3]dioxol-5-yloctové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, m/z 463 (M).

Příklad 39

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu (4-methoxyfenyl)octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 179 °C, m/z 445 (M).

Příklad 40

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu (3-trifluormethylfenyl)octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 69 °C, m/z 483 (M).

Příklad 41

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu (4-trifluormethylfenyl)octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 217 °C, m/z 487 (M).

Příklad 42

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu (4-dimethylaminofenyl)octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 206 °C, m/z 463 (MH+).

Příklad 43

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu (2,4-dimethoxyfenyl)octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 160 °C, m/z 479 (M).

Příklad 44

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

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) za použití hydrazidu (4-methoxyfenyl)octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v

názvu, m/z 499 (M).

Příklad 45

10-(3-Cyklopropyl-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

Analogicky k příkladu 7 (stupeň 5) za použití hydrazidu fenyloctové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 233 až 235 °C, m/z 500/502 (M).

Příklad 46

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

Analogicky k příkladu 7 (stupeň 5) za použití hydrazidu indol-3-octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 265 °C (rozklad), m/z 539/541 (M).

Příklad 47

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

Analogicky k příkladu 4 (metoda B) za použití hydrazidu indol-3-octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 258 °C (rozklad), m/z 503/505 (M).

Příklad 48

Ethyl-3-brom-7-benzyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát

Analogicky k příkladu 4 (metoda B) za použití hydrazidu indol-3-octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 190 až 192 °C (rozklad), m/z 464/466 (M).

Příklad 49

Ethyl-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-karboxylát

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7), za použití 3,4-methylen-dioxyebnzhydrazidu, t.t. 247 °C, m/z 446 (MH⁺).

Příklad 50

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

Analogicky k příkladu 4 (metoda B) za použití hydrazidu 3-methoxyfenyloctové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 111 až 113 °C, m/z 494/496 (M).

Příklad 51

Ethyl-3-brom-7-(3,4-dimethoxybenzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát

Analogicky k příkladu 4 (metoda B) za použití hydrazidu 3,4-dimethoxyfenyloctové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 224 až 226 °C, m/z 524/526 (M).

Příklad 52

Ethyl-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-karboxylát

Analogicky k příkladu 4 (metoda B) za použití hydrazidu
3-(3,4-methylenedioxyfenyl)propionové kyseliny se získá
sloučenina uvedená v názvu, t.t. 208 °C, 476,9 (M).

Příklad 53

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

Analogicky k příkladu 4 (metoda B) za použití za použití
hydrazidu 4-methansulfonylphenyloctové kyseliny se získá
sloučenina uvedená v názvu, bílá pěna, m/z 494 (MH⁺).

Příklad 54

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

Analogicky k příkladu 4 (metoda B) za použití za použití
hydrazidu 4-bifenyloctové kyseliny se získá sloučenina uvedená
v názvu, bílá pěna, m/z 492 (MH⁺).

Příklad 55

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

Analogicky k příkladu 4 (metoda B) za použití hydrazidu 4-di-
methylaminofenyloctové kyseliny. t.t. 210 °C, m/z 459 (MH⁺).

Příklad 56

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

Analogicky k příkladu 4 (metoda B) za použití hydrazidu 4-trifluormethoxyfenyloctové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 225 °C, m/z 500 (MH⁺).

Příklad 57

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

Analogicky k příkladu 4 (metoda B) za použití hydrazidu 4-nitrofenyloctové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, bílá pěna, m/z 462 (M).

Příklad 58

10-(3-Cyklopropyl-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

Analogicky k příkladu 7 (stupeň 5) za použití hydrazidu 4-dimethylaminofenyloctové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, t.t. 140 °C (rozklad), m/z 543/545 (M).

Příklad 59

Ethyl-3-brom-7-(4-dimethylaminobenzyl)-9H-imidazo[1,5-a]-[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát

Analogicky k příkladu 4 (metoda B) za použití hydrazidu 4-dimethylaminofenyloctové kyseliny se získá sloučenina uvedená v

názvu, t.t. 240 °C (rozklad), m/z 507/509 (M).

Příklad 60

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

Stupeň 1

Amid 8-chlor-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny

Ethyl-3-chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát (příklad 13) (7,1 g, 15,7 mmol) se suspenduje v dioxanu (60 ml). Přidá se formamid (2,8 ml, 71,3 mmol). Pomalu se přidá 5,4 M roztok methylátu sodného v methanolu (2,9 ml, 15,5 mmol) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Vzniklá bílá suspenze se zředí s vodou (70 ml) a míchá se 1 hodinu při teplotě místnosti. Dioxan se odstraní za sníženého tlaku, suspenze se míchá 1 hodinu v ledu, krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a suší se při 60 °C/0,01 Pa. Tak se získají bílé krystaly (6 g, 89 %). t.t. >220 °C m/z 427 (MH⁺)

Stupeň 2

8-Chlor-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karbonitril

Amid 8-chlor-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny (5,9 g, 13,8 mmol) a oxychlorid fosforečný se smísí v dioxanu (55 ml) a zahřívají se při zpětném toku přes noc. Vzniklý žlutý roztok se odpaří a zbytek se čistí chromatografií na silikagelu ve směsi CH₂Cl₂/aceton 20:1. Tak se získá bílá pěna (3,5 g, 61 %). m/z 408 (MH⁺).

Stupeň 3

8-Chlor-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-N-hydroxy-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxamidin

8-Chlor-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karbonitril (2 g, 4,9 mmol) a hydrochlorid hydroxylaminu (1 g, 14,6 mmol) se suspendují v DMF (10 ml) a pomalu se zpracují s 5,4 M roztokem methylátu sodného v methanolu (2,7 ml, 14,6 mmol). Žlutá suspenze se míchá přes noc. Suspenze se ochladí v ledu a zředí se vodou (20 ml) a míchá se 1 hodinu v ledu. Krystaly se odfiltrují a promyjí se studenou vodou (5 ml). Získají se bílé krystaly (1,9 g, 89 %), m/z 442 (MH^+).

Stupeň 4

8-Chlor-3-(5-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-4,5-dihydro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-on

8-Chlor-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-N-hydroxy-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxamidin (1,9 g, 4,3 mmol), oxid hořečnatý (0,156 g, 3,9 mmol) a cyklopropan-karbonylchlorid (0,5 ml, 5,3 mmol) se zahřívají při zpětném toku v dioxanu přes noc. Dioxan se odpaří a zbytek se rozpustí v DMF (20 ml) a zahřívá se při zpětném toku 1 hodinu. DMF se odpaří a zbytek se extrahuje s CH_2Cl_2 a vodou. Produkt krystalizuje po koncentraci organické vrstvy a zředění s ethylacetátem. Získá se bílá pevná látka (0,8 g, 39 %), t.t. 198 až 205 °C. m/z 492 (MH^+).

Stupeň 5

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

8-Chlor-3-(5-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-4,5-dihydro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-on (2 g, 4 mmol) se rozpustí v CH_2Cl_2 (8 ml) a kyselině trifluoroctové (8 ml), ochladí se v ledu a pomalu se zpracuje s kyselinou trifluormethansulfonovou (0,7 ml, 8 mmol) a poté se míchá 2 hodiny bez chlazení. Rozpouštědla se odpaří a zbytek se extrahuje s CH_2Cl_2 a vodou. Z organické vrstvy se získá bílá pěna (0,84 g, 62 %). m/z 342 (MH^+).

Stupeň 6

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

8-Chlor-3-(5-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4,5-dihydro-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-6-on (0,84 g, 2,5 mmol) se suspenduje v chlorbenzenu (8 ml), přidá se N,N-dimethyl-p-tolidin (1,1 ml, 7,4 mmol) a oxychlorid fosforečný (0,34 ml, 3,7 mmol) a směs se míchá při zpětném toku přes noc. Vzniklý roztok se odpaří a zbytek se čistí chromatografií na silikagelu ve směsi CH_2Cl_2 /aceton 10:1. Získá se bílá pevná látka (0,56 g, 63 %), t.t. 200 °C. m/z 359 (M).

Stupeň 7

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

6,8-Dichlor-3-(5-cyklopropyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen (70 mg, 0,194 mmol), formylhydrazin (23 mg, 0,39 mmol) a N-ethyl-diisopropylamin (0,066 ml, 0,39 mmol) se smísí v chlorbenzenu a zahřívají se při zpětném toku 3,5 hodiny. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se extrahuje směsí CH_2Cl_2 /voda a poté se čistí chromatografií na silikagelu směsí CH_2Cl_2 /2-propanol 20:1. Získá se bílá pevná

látku (36 mg, 50 %). t.t. >230 °C. m/z 365 (M).

Příklad 61

3-Chlor-10-(5-cyklopropyl-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

Analogicky k příkladu 60 za použití hydrazidu indol-3-octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, bílá pěna, m/z 499 (MH⁺).

Příklad 62

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

Analogicky k příkladu 60 za použití hydrazidu (4-dimethylaminofenyl)octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, bílá pevná látka, m/z 495 (MH⁺)

Příklad 63

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

Analogicky k příkladu 60 za použití hydrazidu fenyl-octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, bílá pevná látka, m/z 456 (MH⁺)

Příklad 64

3-Chlor-7-cyklopropylmethyl-10-(5-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-

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

Analogicky k příkladu 60 za použití hydrazidu cyklopropyl-octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, bílá pevná látka, m/z 420 (M)

Příklad 65

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

Analogicky k příkladu 60 za použití hydrazidu 3,4-dimethoxy-fenyloctové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, bezbarvá guma, m/z 515 (M).

Příklad 66

3-Chlor-10-(5-cyklopropyl-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

Analogicky k příkladu 60 za použití hydrazidu (5-methyl-1H-indol-3-yl)octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, hnědá pevná látka, m/z 509 (M).

Příklad 67

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

Analogicky k příkladu 60 za použití hydrazidu 3-methoxyfenyl-

octové kyseliny se získá sloučenina uvedená v názvu, bílá pěna, m/z 485 (M).

Příklad 68

Ethyl-3-hydroxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát

Stupeň 1

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

Kyselina 5-hydroxyantranilová (9,5 g, 62 mmol) se suspenduje v dioxanu (50 ml), přidá se bis(trichlormethyl)karbonát (6 g, 20 mmol) (slabě exotermní reakce), suspenze se zahřívá při zpětném toku po dobu 1 hodiny, nechá se zchladnout na teplotu místnosti, pevná látka se odfiltruje a promyje se dioxanem a získají se hnědé krystaly (10,1 g, 90 %), teplota tání 236 °C (rozklad).

Stupeň 2

6-(terc-Butyldifenylsilanyloxy)-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion

6-Hydroxy-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-dion (9,7 g, 54 mmol), terc-butyldifenylchlorsilan (15,2 ml, 59 mmol) a imidazol (4 g, 59 mmol) se míchají v DMF (100 ml) po dobu 24 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se extrahuje s ethylacetátem (400 ml) a vodou (300 ml). Produkt v organické vrstvě se čistí chromatografií na silikagelu směsí hexan/ethylacetát 2:1 a poté se nechá krystalizovat ze směsi horký ethylacetát/hexan a získají se bílé krystaly (13 g, 58 %), tt. 185 °C.

Stupeň 3

7-(terc-Butyldifenylsilanyloxy)-4-(2,4-dimethoxybenzyl)-3,4-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-dion

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 2) se surový produkt čistí chromatografií na silikagelu ve směsi hexan/ethylacetát 1:1 a získá se bílá pěna v 8% výtěžku. 580 (M).

Stupeň 4

Ethylester 8-(terc-butyldifenylsilanyloxy)-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 3 a 4) se surový produkt čistí chromatografií na silikagelu ve směsi hexan/ethylacetát 1:2 a získá se žlutá pěna v 54% výtěžku. 675 (M).

Stupeň 5

Ethylester 8-(terc-butyldifenylsilanyloxy)-6-oxo-5,6-dihydro-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylová kyselina

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 5) s omezením reakční doby na 1 hodinu, se surový produkt čistí chromatografií na silikagelu ve směsi dichlormethan/2-propanol 30:1 a získá se bílá pěna v 65% výtěžku. 526 (MH⁺).

Stupeň 6

Ethylester 8-(terc-butyldifenylsilanyloxy)-6-chlor-4H-2,5,10b-triazabenz[e]azulen-3-karboxylové kyseliny

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 6), surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití směsi hexan/ethylacetát 1:1 a získá se bílá pěna v 10% výtěžku. 543 (M).

Stupeň 7

Ethyl-3-(terc-butyldifenylsilanyloxy)-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát

Analogicky k příkladu 1 (stupeň 7) se surový produkt čistí chromatografií na silikagelu v ethylacetátu a získají se bílé krystaly v 46% výtěžku, t.t. 233 °C.

Stupeň 8

Ethyl-3-hydroxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
benzodiazepin-10-karboxylát

Ethyl-3-(terc-butyldifenylsilanyloxy)-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát (155
mg, 0,28 mmol) se míchá v 1 M roztoku tetrabutylamoniumfluoridu (1 ml) po dobu 30 minut. Směs se extrahuje dichlormethanem a vodou. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu ve směsi DCM/MeOH 40:3. Získají se bílé krystaly (55 mg, 62 %), t.t. >250 °C., 310 (M-H)⁻.

Příklad 69

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

Analogicky k příkladu 4 (metoda B), za použití dihydrochloridu 4-pyridinoctové kyseliny se získá světle hnědá pevná látka, t.t. 213 °C, m/z 421 (MH⁺).

Odkazy

(¹) Hunkeler, W.; Kyburz, E.; EP 150040

(²) Rogers-Evans, M.; Spurr, P.; EP 787729

(³) Zhang, P.; Zhang, W.; Liu, R.; Harris, B.; Skolnick, P.;

Cook, J. M. J. Med. Chem. 1995, 38, 1679-88.

(⁴) Gerecke, M.; Kyburz, E.; Borer, R.; Gassner, W.;
Heterocycles, 1994, 39, 693-721.

Příklad A

Obvyklým způsobem se připraví tablety následujícího složení

<u>mg/tabletu</u>	
Aktivní látka	5
Laktóza	45
Kukuřičný škrob	15
Mikrokryсталická celulóza	34
Stearát hořečnatý	1
Celková hmotnost	100

Příklad B

Připraví se kapsle o následujícím složení

<u>mg/kapsli</u>	
Aktivní látka	10
Laktóza	155
Kukuřičný škrob	30
Mastek	5
Hmotnost náplně kapsle	200

Aktivní látka, laktóza a kukuřičný škrob se nejprve smísí v mixéru a poté v rozmělnovacím zařízení. Směs se vrátí do mixéru, přidá se k ní mastek a důkladně se promísí. Směs se plní zařízením do tvrdých želatinových kapslí.

Příklad C

Připraví se čípky o následujícím složení:

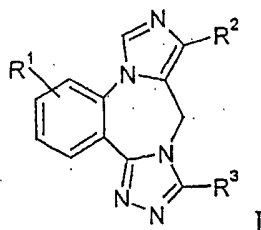
mg/čípek

Aktivní látka	15
Hmota pro čípek	1285
Celkem	1300

Hmota pro čípek se roztaví ve skleněné nebo v ocelové nádobě, důkladně se smísí a ochladí se na 45 °C. Poté se k ní přidá jemně prášková aktivní látka a směs se míchá do kompletní disperze. Směs se vlije do formy pro čípky vhodné velikosti, nechá se ochladit, čípky se vyjmou z formy a jednotlivě se balí do voskového papíru nebo kovové folie.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce



kde

R^1 je vodík, halogen, C_1 - C_7 -alkyl, C_1 - C_7 -alkoxyskupina, hydroxyskupina, kyanoskupina, trifluormethyl, trifluor-methoxyskupina nebo C_1 - C_7 -alkylthioskupina;

R^2 je $-C(O)O-C_1$ - C_7 -alkyl, izoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-yl nebo 1,2,4-oxadiazol-5-yl, kde kruhy mohou být substituovány C_1 - C_7 -alkylem, trifluormethylem nebo C_3 - C_7 -cykloalkylem;

R^3 je vodík, C_1 - C_7 -alkyl, $-(CH_2)_n-C_3$ - C_7 -cykloalkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen, $-(CH_2)_n$ -pyridin-4-yl nebo $-(CH_2)_n$ -fenyl, kde fenylový kruh může být substituován jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří C_1 - C_7 -alkoxyskupina, halogen, $-SO_2CH_3$, fenyl, OCF_3 , nitroskupina, CF_3 , $-NR_2$ nebo je $-(CH_2)_n$ -indolyl, případně substituovaný C_1 - C_7 -alkylem nebo C_1 - C_7 -alkoxyskupinou nebo je pyrrolidinyl-5-oxoskupina, $-C(O)-NR_2$, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-NR_2$ nebo $-(CH_2)_n$ -benzo[1,3]dioxol;

R je vodík nebo C_1 - C_7 -alkyl; a

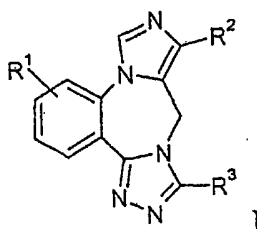
n je 0, 1, 2 nebo 3;

a její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou,

s výjimkou následujících sloučenin:

ethyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
 10-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]-[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,
 ethyl-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát,
 10-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,
 ethyl-3-chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát,
 3-chlor-10-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin a
 ethyl-3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát.

2. Sloučenina obecného vzorce



kde

R^1 je vodík, halogen, C_1 - C_7 -alkyl, C_1 - C_7 -alkoxyskupina, kyanoskupina, trifluormethyl, trifluormethoxyskupina nebo C_1 - C_7 -alkylthioskupina;

R^2 je $-C(O)O-C_1$ - C_7 -alkyl, izoxazol, 1,2,4-oxadiazol-3-yl nebo 1,2,4-oxadiazol-5-yl, kde kruhy mohou být substituovány C_1 - C_7 -alkylem, trifluormethylem nebo C_3 - C_7 -cykloalkylem;

R^3 je vodík, C_1 - C_7 -alkyl, $-(CH_2)_n$ -halogen, $-(CH_2)_n$ -fenyl, kde fenylový kruh může být substituován jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří C_1 - C_7 -alkoxyskupina, halogen, CF_3 , $-NR_2$ nebo je $-(CH_2)_n$ -indolyl, případně substituovaný C_1 - C_7 -alkylem nebo C_1 - C_7 -alkoxyskupinou nebo je pyrrolidinyl-5-oxoskupina, $-C(O)-NR_2$, $-(CH_2)_n-OH$, $-(CH_2)_n-NR_2$ nebo $-(CH_2)_n$ -benzo[1,3]dioxol;

R je vodík nebo C_1 - C_7 -alkyl; a

n je 0, 1, 2 nebo 3;

a její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou,

s výjimkou následujících sloučenin:

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

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

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

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

ethyl-3-chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,

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

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

3. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, kde R^2 je skupina $-C(O)O$ -nižší alkyl.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 3, kde R^3 je vodík a R^1 je vodík, methoxyskupina, methyl -SCH₃ nebo halogen.

5. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 4, kterou je ethyl-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát.

6. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 3, kde R^3 je -CH₂OH, -(CH₂)₂-methylenedioxyfenyl, methyl, -(CH₂)-indolyl, případně substituované methoxyskupinou nebo je CH₂-fenyl, substituovaný -SO₂CH₃, fenylem, -OCF₃, -N(CH₂)₂, NO₂ nebo methoxyskupinou, a R^1 je methoxyskupina, chlor nebo brom.

7. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 6, kterou je

ethyl-3-methoxy-7-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,

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

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

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

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

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

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

ethyl-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-karboxylát,

ethyl-7-(4-methansulfonylbenzyl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a]-[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-methoxy-7-[(bifenyl-4-yl)methyl]-9H-imidazo[1,5-a]-[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-methoxy-7-(4-trifluormethoxybenzyl)-9H-imidazo[1,5-a]-[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-chlor-7-(4-nitrobenzyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]-triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-7-(4-dimethylaminobenzyl)-3-methoxy-9H-imidazo[1,5-a]-[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát nebo
ethyl-3-brom-7-(4-dimethylaminobenzyl)-9H-imidazo[1,5-a]-[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát.

8. Sloučenina obecného vzorce I, podle nároku 1, kde R^2 je skupina 3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl.

9. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 8, kde R^3 je vodík a R^1 je vodík, methoxyskupina, methyl, $-SCH_3$ nebo halogen.

10. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 9, kterou je
10-(3-cyklopropyl-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-cyklopropyl-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-cyklopropyl-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-cyklopropyl-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-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,
10-(3-cyklopropyl-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-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin nebo

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

11. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 8, kde R^3 je $-\text{CH}_2\text{-indolyl}$ nebo $-\text{CH}_2\text{-fenyl}$, případně substituované $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ a R^1 je chlor nebo brom.

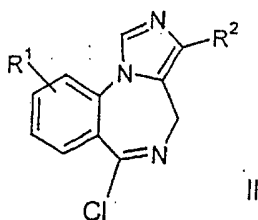
12. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 11, kterou je 10-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-7-(4-dimethylamino-benzyl)-3-brom-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin,
3-chlor-10-(5-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-7-(1H-indol-3-ylmethyl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin nebo
7-benzyl-3-chlor-10-(5-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin.

13. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jednu nebo více sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 až 12 nebo sloučeninu vybranou ze skupiny, kterou tvoří
ethyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát,
a
ethyl-3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]-benzodiazepin-10-karboxylát
jak je nárokováno v nárocích 1 až 9 a farmaceuticky přijatelné excipienty.

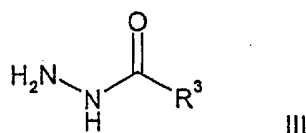
14. Léčivo podle nároku 13, pro léčbu nemocí vztažených k podjednotce $\alpha 5$ GABA A

15. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, jak je popsána v nárocích 1 až 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje

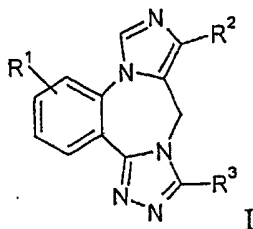
a) reakci sloučeniny obecného vzorce



se sloučeninou obecného vzorce

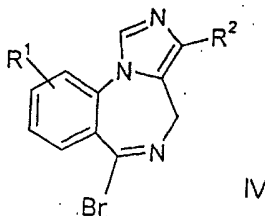


za vzniku sloučeniny obecného vzorce



kde substituenty R¹ až R³ mají význam uvedený v nároku 1, nebo

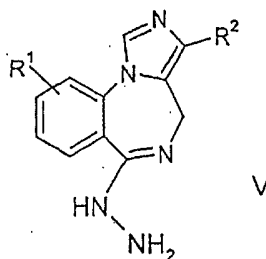
b) reakci sloučeniny obecného vzorce



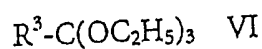
S



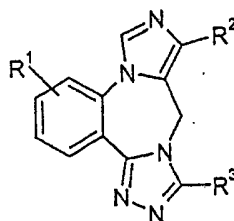
za vzniku sloučeniny obecného vzorce



a cyklizací této sloučeniny s



na sloučeninu obecného vzorce



kde R^1 až R^3 mají význam uvedený v nároku 1, nebo

c) modifikaci jednoho nebo více substituentů R^1 až R^3 s definicemi uvedenými shora, a je-li to žádoucí, získané sloučeniny se převedou na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou.

16. Sloučenina obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12 připravená postupem podle nároku 15 nebo ekvivalentní metodou.

17. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 12 nebo sloučeniny vybrané ze skupiny, kterou tvoří ethyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,

ethyl-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
10-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,
10-(3-cyklopropyl-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-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin a
ethyl-3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát
pro léčbu nemocí.

18. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 12 nebo sloučeniny vybrané ze skupiny, kterou tvoří
ethyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát,
10-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,
10-(3-cyklopropyl-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-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin a
ethyl-3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzodiazepin-10-karboxylát
pro přípravu léčiva pro léčbu kognitivních nemocí.

19. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 12 nebo sloučeniny vybrané ze skupiny, kterou tvoří

ethyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzo-
diazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-fluor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
benzodiazepin-10-karboxylát,
ethyl-3-chlor-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]-
benzodiazepin-10-karboxylát,
10-(3-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo[1,5-a]-
[1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin,
10-(3-cyklopropyl-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-cyklopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-9H-imidazo-
[1,5-a][1,2,4]triazolo[4,3-d][1,4]benzodiazepin a
ethyl-3-methyl-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[3,4-d][1,4]benzo-
diazepin-10-karboxylát
pro přípravu léčiva pro léčbu Alzheimerovy choroby.