

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 399 439**

51 Int. Cl.:

C07D 487/14 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2005 E 05796938 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 1805184**

54 Título: **Derivados de imidazo-benzodiazepina**

30 Prioridad:

20.10.2004 EP 04105169

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.04.2013

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**KNUST, HENNER y
THOMAS, ANDREW, WILLIAM**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

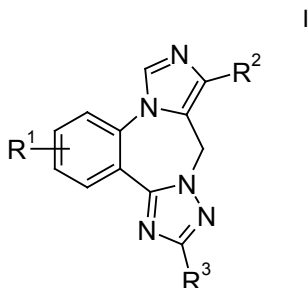
ES 2 399 439 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de imidazo-benzodiazepina

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



en donde

- 10 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alquilino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo bencilo, ciano, alcoxi C₁₋₇, OCF₃, -NHR, -NHC(O)R o -NHSO₂R;
 R² es alquilo C₁₋₇, sustituido por un halógeno;
 R³ es hidrógeno, metilo o arilo;
 R es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, o arilo;

- 15 en donde heterocicloalquilo denota un anillo de alquilo cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono cíclicos y en donde por lo menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo elegido entre O, N o S;
 en donde arilo denota un grupo fenilo, bencilo o naftilo, cuyos grupos pueden estar sustituidos por alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇;
 20 y sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables.

Se ha encontrado que esta clase de compuestos muestran alta afinidad y selectividad para el receptor GABA A α 5 que se une a sitios y puede ser útil como promotor cognitivo o para el tratamiento de trastornos cognitivos, ansiedad, esquizofrenia o la enfermedad del Alzheimer.

- 25 Los receptores para el mayor neurotransmisor inhibitorio, ácido gamma-aminobutírico (GABA), se dividen en dos clases principales: (1) receptores GABA A, que son miembros de la superfamilia de los ligandos de canales iónicos de apertura y (2) receptores GABA B, que son miembros de la familia de receptores acoplados a la proteína G. El complejo receptor GABA A que es un polímero proteico heteropentamérico unido a la membrana principalmente está compuesto de las subunidades α , β y γ .

- Actualmente un número total de 21 subunidades del receptor GABA A se ha clonado y secuenciado. Se requieren tres tipos de subunidades (α , β y γ) para la construcción de receptores recombinantes que la mayor parte imitan de cerca las funciones bioquímicas, electrofisiológicas y farmacológicas de los receptores nativos GABA A obtenidos de células de cerebro de mamífero. Hay una fuerte evidencia que el sitio de unión de las benzodiazepinas se sitúa entre las subunidades α y γ . Entre los receptores recombinantes GABA A, α 1 β 2 γ 2 imita muchos efectos de los subtipos BzR del clásico tipo-I, mientras que los canales iónicos α 2 β 2 γ 2, α 3 β 2 γ 2 y α 5 β 2 γ 2 se llaman BzR tipo-II.

- Ha sido mostrado por McNamara y Skelton en *Psychobiology*, 21:101-108 que el agonista inverso β -CCM del receptor de benzodiazepinas potencia el conocimiento espacial en el laberinto de agua de Morris. Sin embargo, β -CCM y otros agonistas inversos del receptor de benzodiazepinas convencionales son proconvulsionantes o convulsionantes que previenen su uso como agentes promotores de la cognición en humanos. Además, estos compuestos no son selectivos por las subunidades del receptor GABA A, mientras que el agonista inverso parcial o total del receptor GABA A α 5 que es relativamente libre de actividad en los sitios de unión al receptor GABA A α 1 y/o α 2 y/o α 3 puede ser usado para proporcionar un medicamento que es útil para promover la cognición con actividad proconvulsionante reducida o sin dicha actividad. También es posible usar agonistas inversos GABA A α 5 que no son libres de actividad en los sitios de unión del receptor GABA A α 1 y/o α 2 y/o α 3 pero que son funcionalmente selectivos para las subunidades que contiene α 5. Sin embargo, se prefieren los agonistas inversos que son selectivos para las subunidades de GABA A α 5 y que son relativamente libres de actividad en los sitios de unión al receptor GABA A α 1, α 2 y α 3.

- Wang Q et al., *CNS Drug Reviews*, 1999, 5(2), páginas 125-144, describen derivados de imidazobenzodiazepina tricíclicos como ligandos receptores de GABA. J. Grayson Richards et al., *Brain Res. Bull.*, 1998, 45(4), páginas 381-387, describen entre otros un imidazo-triazolo, benzodiazepina con un sustituyente en posición 10 con una fracción de oxadiazol y su empleo como ligando receptor de GABA. M. Gerecke et al., *Heterocycles*, 1994, páginas

693-721, describen imidazobenzodiazepinas tetracíclicas, sin embargo sin grupo alquilo halogenado en posición 10. La EP 1 337 535 A describe derivados de imidazo-triazolo-benzodiazepina y su empleo como ligandos receptores de GABA. La EP 0 519 397 A describe imidazobenzodiazepinas tetracíclicas con una fracción de oxadiazol en posición 10.

5
Objetivos de la presente invención son compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables, la preparación de los compuestos antes mencionados, medicamentos que los contienen y su elaboración así como el uso de los compuestos antes mencionados en el control o prevención de enfermedades, especialmente de enfermedades y trastornos del tipo referido en breve o en la elaboración de los medicamentos correspondientes.

10 La indicación más preferida de acuerdo con la presente invención es la enfermedad del Alzheimer.

Las siguientes definiciones de los términos generales usados en la presente descripción se aplican sin tener en cuenta si los términos en cuestión aparecen solos o combinados.

15 Como se usa aquí, el término "alquilo inferior" denota un grupo alquilo de cadena simple o ramificada que contiene de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares.

20 Como se usa aquí, el término "alquilo inferior sustituido por un halógeno" denota un grupo alquilo de cadena simple o ramificada de 1 a 7, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo y similares y en donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno. Ejemplos de grupos preferidos son CF₃, CHF₂, CH₂F, CF₂CH₂CH₃, CHFCH₂CH₃ o CF₂CH₃.

25 El término "alquilo inferior" denota un grupo carbono de cadena simple o ramificada que contiene de 2 a 7, preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, y en donde al menos un enlace es un triple enlace.

El término "arilo" denota un grupo fenilo, bencilo o, grupos que pueden ser sustituidos por alquilo inferior o alcoxi inferior.

30 El término "halógeno" denota cloro, yodo, flúor y bromo.

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

35 El término "heterocicloalquilo" denota un anillo cíclico alquilo, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono del anillo, y en donde al menos un átomo de carbono se reemplaza por un heteroátomo, seleccionado del grupo compuesto por O, N o S, por ejemplo morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo.

40 El término "sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables" incluye sales con ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metano-sulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares.

45 Ejemplarmente preferidos son los compuestos, que tienen actividad de unión (K_i) inferior a 30 nM y son selectivos para las subunidades de GABA A α₅ y son relativamente libres de actividad en los sitios de unión al receptor GABA A α₁, α₂ y α₃.

Compuestos preferidos de fórmula I son aquellos, en los que R² es CH₂F, por ejemplo los siguientes compuestos:

50 3-cloro-10-fluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
3-fluoro-10-fluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
3-bromo-10-fluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
3-ciclopropil-10-fluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina o
55 3-cloro-10-fluorometil-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina.

Más preferidos son compuestos, en donde R² es CHF₂, por ejemplo los siguientes compuestos:

60 3-cloro-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
3-fluoro-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
3-bromo-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
3-ciclopropil-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
10-difluorometil-3-etil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
3-bencil-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
65 10-difluorometil-3-etinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
3-ciano-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina o

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

Compuestos preferidos de fórmula I son además aquellos, en los que R² es CF₃, por ejemplo el siguiente compuesto:

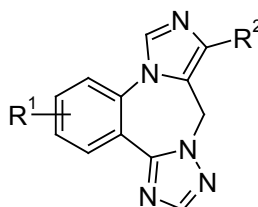
5 3-fluoro-10-trifluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina.

Un grupo más preferido de los compuestos son aquellos, en donde R² es CF₂CH₃ o CF₂CH₂CH₃, por ejemplo los siguientes compuestos :

10 10-(1,1-difluoro-etilo)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-][1,4]benzodiazepina,
10-(1,1-difluoro-propilo)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-][1,4]benzodia-zepina o
3-bromo-10-(1,1-difluoro-propilo)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodia-zepina.

15 Además, una realización preferida de la presente invención son compuestos de fórmula I

I-A

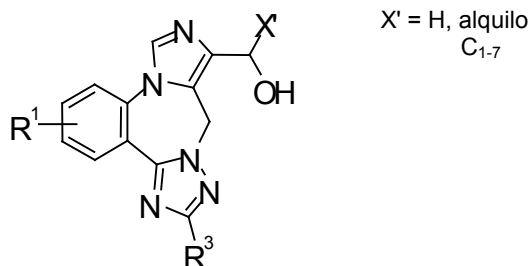


en donde

20 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, bencilo, ciano, alcoxi inferior, OCF₃, -NHR, -NHC(O)R o -NHSO₂R;
R² es alquilo inferior sustituido por un halógeno;
R es alquilo inferior, cicloalquilo o arilo;
25 en donde arilo denota un grupo fenilo, bencilo o naftilo, cuyos grupos pueden estar sustituidos por alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇;
y sus sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables.

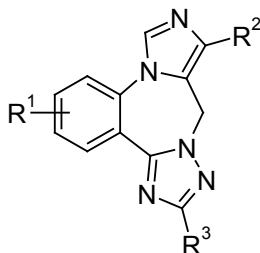
Los compuestos presentes de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser preparados por métodos conocidos en el campo, por ejemplo, por procesos descritos abajo, proceso que comprende

30 a) reaccionar un compuesto de fórmula



III

35 con un reactivo de transferencia de halógenos adecuado, por ejemplo con [bis(2-metoxietilo)amino] trifluoruro de azufre hasta un compuesto de fórmula

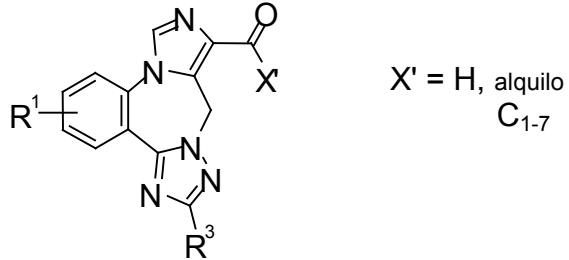


I

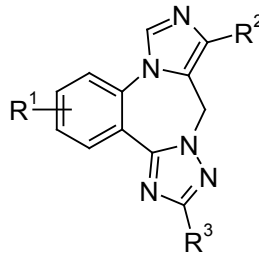
en donde R² es alquilo inferior, sustituido por un halógeno,
y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable, o

b) reaccionar un compuesto de fórmula

5

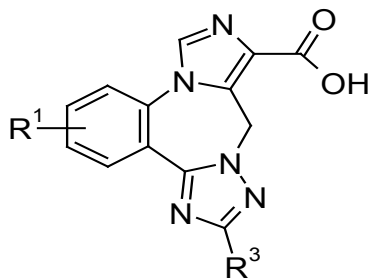


10 con un reactivo de transferencia de halógenos adecuado, por ejemplo con [bis(2-metoxietilo)amino]trifluoruro de azufre hasta un compuesto de fórmula

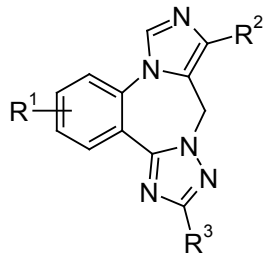


y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable, o

15 c) reaccionar un compuesto de fórmula



20 con tetrafluoruro de azufre en presencia de un halogenuro de hidrógeno hasta un compuesto de fórmula



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

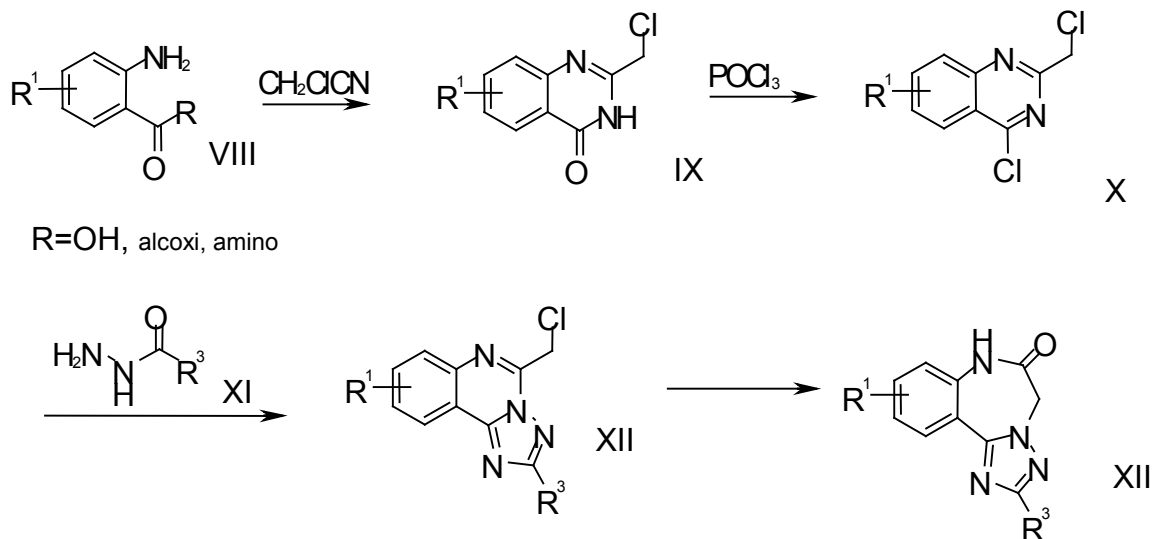
De acuerdo con la presente invención, compuestos de la fórmula general I pueden ser preparados siguiendo una

variante del proceso a): Un compuesto de fórmula III se trata con un reactivo de transferencia de halógeno, por ejemplo un amino trifluoruro de azufre como [bis(2-metoxietilo)amino]trifluoruro de azufre o similares, en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano o similares, o incluso sin solvente a una temperatura apropiada.

- 5 Además, los compuestos de fórmula I pueden ser preparados de acuerdo con la variante del proceso b): Un compuesto de fórmula IV se trata con un reactivo de transferencia de halógenos, por ejemplo un amino trifluoruro de azufre como [bis(2-metoxietilo)amino]trifluoruro de azufre o similares, en un solvente adecuado, por ejemplo diclorometano o similares, o incluso sin solvente a una temperatura apropiada.
- 10 De acuerdo con la variante del proceso c) un compuesto de fórmula V se convierte por reacción con tetrafluoruro de azufre en presencia de halogenuro de hidrógeno, por ejemplo fluoruro de hidrógeno hasta un compuesto de fórmula I.

- 15 Los esquemas siguientes (esquemas 1-4) describen los procesos para la preparación de compuestos de fórmula I con más detalle. Los materiales de partida son compuestos conocidos o pueden ser preparados de acuerdo con los métodos conocidos en el arte.

Esquema 1

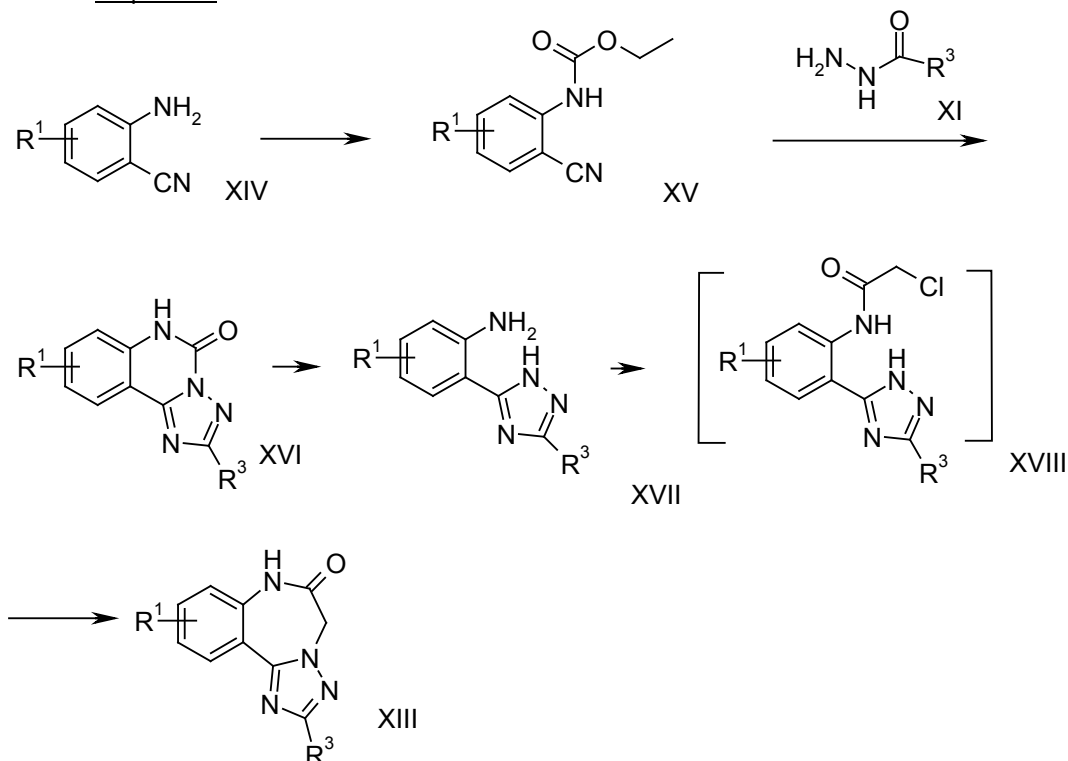


- 20 en donde R¹ y R³ son como se describen arriba.

De acuerdo con el esquema 1, un compuesto intermediario correspondiente de fórmula XIII se conoce (PE 519 307) y puede ser preparado por métodos conocidos en el arte, por ejemplo del modo siguiente.

- 25 Un compuesto correspondiente de fórmula VIII, un derivado del ácido 2-aminobenzoico R¹-sustituido y cloroacetnitrilo se disuelve en dioxano y un ligero flujo de HCl seco es introducido a 5 °C hasta 15 °C por un periodo de varias horas. Tras la adición de más cloroacetnitrilo la mezcla se agita a temperatura ambiente durante varias horas. El compuesto obtenido de fórmula IX se purifica de manera convencional y se disuelve en cloroformo en presencia de N,N-dimetil-p-toluidina. Se añade cloruro de oxifosfóro y la solución se calienta. El compuesto
- 30 obtenido de fórmula X se purifica por métodos conocidos y se calienta con un compuesto de fórmula XI, un acilhidrazida, en tolueno durante varias horas facilitando un compuesto de fórmula XII, por ejemplo el compuesto 5-clorometil-9-fluoro-1,2,4-triazolo[4,3-c]quinazolina. Finalmente, un compuesto de fórmula XIII se obtiene disolviendo un compuesto de fórmula XII en dioxano y tratamiento con hidróxido de sodio acuoso de tal manera que la temperatura de reacción esté entre 10 °C hasta 15 °C. El chequeo convencional y la purificación proporciona un
- 35 intermediario correspondiente de fórmula XIII, por ejemplo 10-fluoro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepin-6(7H)-ona.

Esquema 2

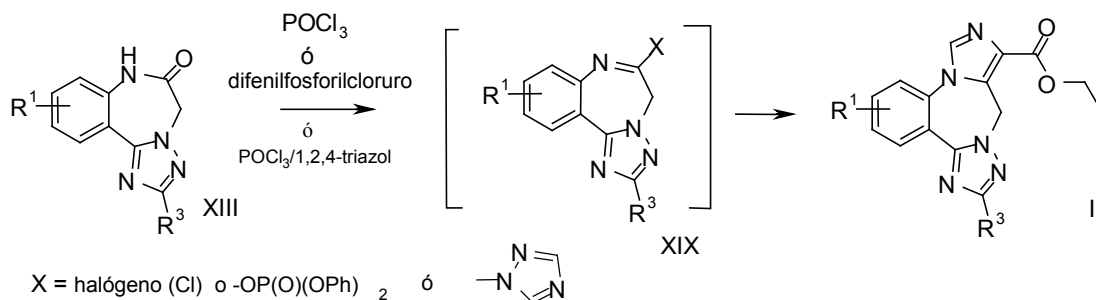


en donde R¹ y R³ son como se describieron antes.

De acuerdo con el esquema 2, un compuesto intermediario correspondiente de fórmula XIII puede ser preparado alternativamente del modo siguiente:

Un compuesto correspondiente de fórmula XIV, se calienta un 2-aminobenzonitrilo R¹-sustituido con cloroformato de etilo para obtener un carbamato de fórmula XV, que se trata con un compuesto de fórmula XI, una acilhidrazida, en 1-metil-2-pirrolidona a 160 °C bajo extracción de etanol. El chequeo convencional proporciona una urea de fórmula XVI que se calienta con hidróxido de sodio acuoso en etilenglicol para obtener un compuesto de fórmula XVII. El tratamiento de un compuesto de fórmula XVII con cloruro de cloroacetilo en ácido acético proporciona una amida de fórmula XVIII, que se trata con hidróxido de sodio acuoso en dioxano a temperatura ambiente para obtener el intermediario de fórmula XIII. Alternativamente, un compuesto de fórmula XVII puede ser transformado directamente a un compuesto de fórmula XIII diluyendo un compuesto de fórmula XVII en dioxano y piridina y añadiendo cloruro de cloroacetilo gota a gota a una temperatura entre 10 °C hasta 15 °C. Tras agitar durante un periodo corto de tiempo se añade hidróxido de sodio acuoso y la mezcla de reacción durante varias horas a temperatura ambiente para obtener el compuesto de fórmula XIII.

Esquema 3



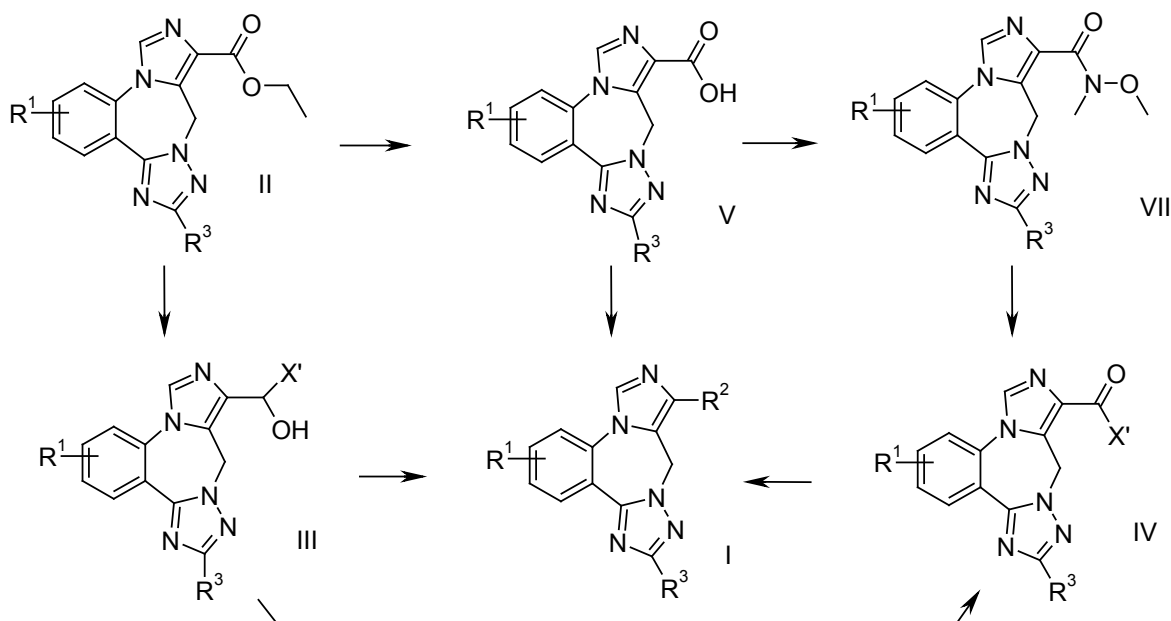
R¹ y R³ son como se han descrito arriba.

De acuerdo con el esquema 3, un compuesto de fórmula XIII se trata con un agente de activación en presencia de una base a temperatura elevada, por ejemplo cloruro de oxifósforo en tolueno o cloroformo en presencia de N,N-dimetil-p-toluidina, para obtener un compuesto de fórmula XIX que se aísla de forma convencional o se use

directamente en el siguiente paso de reacción. Finalmente, un compuesto de fórmula II se obtiene por la reacción de XIX con una mezcla de una solución enfriada de diisopropilamida de litio o hexametildisilazida de litio en THF y (E)-(dimetilamino-metilenamino)-acetato de etilo o con una mezcla de solución enfriada de isocianacetato de etilo en THF y terc-butóxido de potasio o hidruro de sodio.

5

Esquema 4



en donde X' es hidrógeno o alquilo inferior y R¹, R² y R³ como se describen arriba.

10

De acuerdo con el esquema 4, un compuesto de fórmula II se calienta con borohidruro de litio en tetrahidrofurano hasta obtener un compuesto de fórmula III que se trata con [bis(2-metoxietil)amino]trifluoruro de azufre en diclorometano a temperatura ambiente facilitando un compuesto de fórmula I. Alternativamente, un compuesto de fórmula II se hidroliza hasta un ácido carboxílico de fórmula V que se convierte por reacción con tetrafluoruro de azufre en presencia de fluoruro de hidrógeno hasta un compuesto de fórmula I. Reacción de un compuesto de fórmula V con un reactivo de activación, por ejemplo clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropilo)-3-etilcarbodiimida, en presencia de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina y una base, por ejemplo N-metilmorfolina, en una mezcla de solvente de diclorometano y DMF a temperatura ambiente proporciona un compuesto de fórmula VII que se reduce usando hidruro de diisobutilaluminio en diclorometano para obtener un aldehído de fórmula IV o transformado en una cetona IV por reacción con un reactivo apropiado, por ejemplo un reactivo de Grignard. Esta cetona o aldehído (IV), que también se obtiene por una oxidación de un alcohol de fórmula III por tratamiento con óxido de manganeso(IV) (o peryodinano de Dess Martin) en diclorometano a temperatura ambiente, se trata con [bis(2-metoxietil)amino]trifluoruro de azufre con o sin diclorometano como solvente a temperatura ambiente o elevada para obtener un compuesto de fórmula I.

25

Como se ha expuesto antes, los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son ligandos para los receptores GABA A que contienen la subunidad $\alpha 5$ y son por lo tanto útiles en la terapia donde se requiere promover la cognición.

30

Los compuestos se investigaron de acuerdo con el test dado a continuación.

Preparación de la membrana y ensayo de unión

La afinidad de los compuestos para los subtipos del receptor GABA A se midió por competición para [³H]flumazenil (85 Ci/mmol; Roche) unido a células HEK293 que expresan receptores de rata (transfectados establemente) o humanos (transfectados temporalmente) de composición $\alpha 1\beta 3\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ y $\alpha 5\beta 3\gamma 2$.

35

Las pellas celulares se suspendieron en tampón de Krebs-tris (4,8 mM KCl, 1,2 mM CaCl₂, 1,2 mM MgCl₂, 120 mM NaCl, 15 mM Tris; pH 7,5; tampón de ensayo de unión), se homogenizaron por politrón durante ca. 20 segundos en hielo y se centrifugaron durante 60 min a 4 °C (50000 g; Sorvall, rotor: SM24 = 20000 rpm). Los pellas celulares se resuspendieron en tampón de Krebs-tris y se homogenizaron por politrón durante ca. 15 segundos en hielo. Se midió la proteína (Método Bradford, Bio-Rad) y se prepararon alícuotas de 1 mL y se almacenaron a -80 °C.

40

ES 2 399 439 T3

- Los ensayos de unión a radioligandos se llevaron a cabo en un volumen de 200 μL (placas de 96 pocillos) que contenían 100 μL de membranas celulares, [^3H]flumazenil a una concentración de 1 nM para las subunidades $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ y 0,5 nM y para las subunidades 5α y el compuesto de prueba en el rango de 10^{-10} – 3×10^{-6} M. La unión inespecífica se definió por 10^{-5} M diazepam y generalmente representaba menos que el 5 % de la unión total. Los ensayos se incubaron hasta el equilibrio durante 1 hora a 4 $^{\circ}\text{C}$ y se recogieron en uni-filtros GF/C (Packard) por filtración usando un recogedor Packard y lavado con tampón de lavado frío en hielo (50 mM Tris; pH 7,5). Tras el secado, la radioactividad retenida en el filtro se detectó por contaje de centelleo líquido. Los valores de K_i se calcularon usando Excel-Fit (Microsoft) y son las medias de dos determinaciones.
- 10 Los compuestos de los ejemplos adjuntos se probaron en el ensayo descrito anteriormente, y se encontró que todos tenían un valor de K_i para el desplazamiento de [^3H]flumazenil de las subunidades $\alpha 5$ del receptor GABA A de rata de 100 nM o menos. En una realización preferida los compuestos de la invención se unen selectivamente a la subunidad $\alpha 5$ relativa a la subunidad $\alpha 1$, $\alpha 2$ y $\alpha 3$.
- 15 En la tabla siguiente se muestran los datos de actividad de los compuestos específicos:

Ejemplo No.	K_i [nM] $h\alpha 1$	K_i [nM] $h\alpha 2$	K_i [nM] $h\alpha 3$	K_i [nM] $h\alpha 5$
1	59,1	67,0	40,0	9,4
2	52,9	81,3	47,9	5,6
3	49,9	25,4	26,2	9,1
4	34,4	14,4	15,6	6,8
5	39,0	23,9	27,7	7,0
6	215,0	261,2	107,5	8,7
7	174,3	185,4	79,6	4,6
8	271,8	275,6	269,7	14,7
9	215,6	160,5	191,9	13,3
10	272,2	624,1	480,4	31,7
11	455,1	903,6	487,6	26,4
12	1458	416,4	512,2	16,9
13	246,2	246,3	105,8	16,5
14	162,9	98,8	73,5	26,6
15	15,0	11,3	8,9	3,2
16	28,3	13,9	10,5	1,6
17	1875	>3160	>3160	271,5
18	787,2	764,2	649,9	37,5
19	32,9	146,7	77,2	6,4
20	50,1	181,0	116,7	2,5
21	>3160	>3160	>3160	151,6

- Los compuestos de fórmula I así como sus sales de adición ácida farmacéuticamente usables pueden ser usados como medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser administradas oralmente, p.ej. en forma de comprimidos, comprimidos recubiertas, grageas, cápsulas blandas o duras de gelatina, soluciones, emulsiones o suspensiones. La administración también puede ser, sin embargo, efectuada rectalmente, p.ej. en forma de supositorios, o parenteralmente, p.ej. en forma de soluciones inyectables.
- Los compuestos de fórmula I y sus sales de adición ácida farmacéuticamente usables pueden ser procesadas con excipientes inertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertas, grageas y cápsulas duras de gelatina. Lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. pueden ser usados como excipientes p.ej. para comprimidos, grageas y cápsulas duras de gelatina. Excipientes adecuados para cápsulas blandas de gelatina son p.ej. aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, etc.
- Excipientes adecuados para la elaboración de soluciones y jarabes son p.ej. agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa etc.
- Excipientes adecuados para soluciones inyectables son p.ej. agua alcohóles, polioles, glicerol, aceites vegetales etc.
- Excipientes adecuados para supositorios son p. ej. Aceites naturales o refinados, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos etc.
- Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener hasta otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosis puede variar en amplios límites y, por supuesto, se adaptaran a los requerimientos de cada caso en particular. En general, en el caso de la administración oral la dosis de alrededor de 10 hasta 1000 mg por persona de un compuesto de fórmula general I debería ser apropiada, aunque el límite superior anterior puede ser excedido cuando sea necesario.

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

Ejemplo A

10 Los comprimidos de la composición siguiente se elaboran de forma usual:

	<u>mg/comprimido</u>
Principio activo	5
Lactosa	45
Almidón de maíz	15
15 Celulosa microcristalina	34
Estearato de magnesio	1
	Peso de la tableta 100

Ejemplo B

20 Se elaboran las cápsulas de la composición siguiente:

	<u>mg/cápsula</u>
Principio activo	10
Lactosa	155
Almidón de maíz	30
25 Talco	5
	Peso de la cápsula llena 200

30 Primeramente se mezclan el principio activo lactosa y almidón de maíz en un mezclador y luego a una máquina molidora. La mezcla se vuelve a mezclar, el talco se añade a la mezcla y se mezcla exhaustivamente. La mezcla se rellena mediante una máquina dentro de cápsulas duras de gelatina.

Ejemplo C

Se elaboran los supositorios de la siguiente composición oral:

	<u>mg/sup.</u>
35 Principio activo	15
Masa del supositorio	1285
	Total 1300

40 La masa de supositorio se funde en un vaso de vidrio o acero, se mezcla exhaustivamente y se enfría hasta 45°C. Acto seguido, el principio activo finamente pulverizado se añade a la mezcla y se agita hasta que se ha dispersado completamente. La mezcla se vierte en moldes de supositorio de tamaño adecuado, se deja enfriar, los supositorios luego se sacan de los moldes y se envuelven individualmente en papel de cera o aluminio.

45 Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustración de la invención. No deberían ser considerados como limitantes del alcance de la invención, sino meramente como representativos de la misma.

Ejemplo 1

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

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

50 A una suspensión de 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (PE 519 307) (10,0 g, 30,3 mmol) en THF (400 mL) se añadió borohidruro de litio (800 mg, 34,9 mmol) y la mezcla de reacción se calentó para llevarla a reflujo durante 7 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se acidificó hasta pH=2 por adición de HCl 1N ac. y se diluyó con agua (50 mL). El solvente se evaporó y el residuo se tomó en NH₄OH ac. (conc., 100 mL). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (3x 10 mL) y se secó (60°C, vacío) proporcionando el compuesto del título (4,01 g, 45,8%) como un sólido blanco. MS: m/e = 287,9 (M⁺).

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

60 A una suspensión de 3-cloro-10-hidroximetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (193 mg, 0,67 mmol) en diclorometano (6 mL) se añadió a -70 °C bis(2-metoxietil)aminotrifluoruro de azufre (0,08 mL, 0,74 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano (20 mL) y la mezcla se lavó con Na₂CO₃ ac., se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, acetato de etilo:diclorometano:metanol = 75:20:5) proporcionando el compuesto del título (87 mg, 45%) como un sólido blanco. MS: m/e = 289,9 (M⁺).

65 Ejemplo 2

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

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

A una solución de 3-cloro-10-hidroximetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (15,0 g, 52,1 mmol) en diclorometano (1,5 L) se añadió óxido de manganeso(IV) (188 g, 1,94 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtró sobre decalite, se lavó con diclorometano y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (700 mL) a 40 °C y se añadió acetato de etilo (100 mL). El producto empezó a cristalizar. Después de enfriar el diclorometano se evaporó y el sólido se filtró. El secado al vacío proporcionó el compuesto del título (11,8 g, 79,2%) como un sólido amarillo cristalino. MS: m/e = 286,1 (M+H⁺).

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

A una suspensión de 3-cloro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carbaldehído (600 mg, 2,10 mmol) en diclorometano (18 mL) se añadió, a -70°C bajo argón, bis(2-metoxietilo)aminotrifluoruro de azufre (0,47 mL, 4,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h mientras se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Otra vez, se añadió bis(2-metoxietil)-aminotrifluoruro de azufre (0,2 mL) y se continuó agitando durante otras 18 h a 40 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con Na₂CO₃ ac., se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = 6:2:2) proporcionando el compuesto del título (403 mg, 62%) como un sólido blanco. MS: m/e = 308,2 (M+H⁺).

Ejemplo 3

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

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

A una suspensión de etil 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato (PE 519 307) (9,24 g, 29,5 mmol) en THF (300 mL) se añadió borohidruro de litio (811 mg, 35,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 8 hrs. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se acidificó hasta pH=2 añadiendo HCl 1N ac. El solvente se evaporó y el residuo se cogió en NH₄OH ac. (conc., 100 mL). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (3x 10 mL) y se secó (60 °C, vacuo) proporcionando el compuesto del título (6,53 g, 83%) como un sólido blanco. MS: m/e = 272,2 (M+H⁺).

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

Como se ha descrito para el ejemplo 1b, 3-fluoro-10-hidroximetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (522 mg, 1,93 mmol), en lugar de 3-cloro-10-hidroximetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina, se convirtió en el compuesto del título (279 mg, 53%) que se obtuvo como un sólido blanco. MS: m/e = 274,1 (M+H⁺).

Ejemplo 4

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

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

A una suspensión de 3-fluoro-10-hidroximetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (6,00 g, 22,1 mmol) en diclorometano (200 mL) a 0 °C se añadió bicarbonato sódico (5,58 g, 66,4 mmol) y peryodidano de Dess-Martin (14,5 g, 33,2 mmol). Después de agitar a esta temperatura durante 35 min se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante otra 1,5 h. Se añadieron heptano (300 mL) y diclorometano (100 mL) y la suspensión naranja se agitó durante 2 h adicionales. Tras la filtración a través de Hyflo® se lavó cuidadosamente con diclorometano y se evaporó. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, acetato de etilo: metanol = 19:1) proporcionó el compuesto del título (5,12 g, 86%) como un sólido blanco-crema. MS: m/e = 270,3 (M+H⁺).

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

A una suspensión de 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carbaldehído (4,74 g, 17,6 mmol) en diclorometano (200 mL) se añadió, a temperatura ambiente bajo argón, bis(2-metoxietilo)aminotrifluoruro de azufre (16,6 mL, 90,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 92 h. Otra vez, se añadió bis(2-metoxietil)-aminotrifluoruro de azufre (3,8 mL) y se continuó agitando durante otras 26 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con Na₂CO₃ ac., se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo = 1:1) proporcionando el compuesto del título (1,48 g, 29%) como un sólido blanco. MS: m/e = 292,1 (M+H⁺).

Ejemplo 5

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

A una mezcla de ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (500 mg, 1,75 mmol) y diclorometano (35 mL) se añadió a -24 °C fluoruro de hidrógeno (dest., 1,0 g) seguido a -42 °C por tetrafluoruro de azufre (dest., 1,0 g). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 3 h. La solución amarilla resultante se concentró y se purificó por cromatografía (SiO₂, terc-butilmetiléter) proporcionando el compuesto del título (90 mg, 17%) como un sólido blanco. MS: m/e = 310,1 (M+H⁺).

Ejemplo 6

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

a) 4-Bromo-2-ciano-fenilo-carbamato de etilo

Una suspensión de 2-bromo-5-clorobenzonitrilo (58,5 g, 297 mmol) en cloroformato de etilo (141 mL, 1,48 mol) se calentó a reflujo durante 5 h. El exceso de cloroformato de etilo (99 mL) se destiló y se añadió tolueno (96 mL). La

adición lenta de ciclohexano (228 mL) indujo cristalización. El sólido resultante se recogió por filtración y se aclaró con ciclohexano. Secar al vacío proporcionó el compuesto del título (54,3 g, 68%) como un sólido naranja. MS: m/e = 267,1/269,2 (M-H).

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

A una solución de 4-bromo-2-ciano-fenil-carbamato de etilo (40,4 g, 150 mmol) en NMP (170 mL) se añadió formilhidrazina (10,0 g, 150 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1,5 h a 160 °C bajo un lavado gentil de nitrógeno. Se enfrió hasta menos de 100 °C y se añadió agua (340 mL) lentamente. La mezcla resultante se enfrió hasta 25 °C y se agitó durante 15 min. El sólido se recogió por filtración y se lavó con agua y 2-propanol. El secado al vacío proporcionó el compuesto del título (32,4 g, 81%) como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 264,9/267,0 (M+H⁺).

15 c) 4-Bromo-2-(2H-[1,2,4]triazol-3-il)-feniloamina

A una mezcla bien agitada de 9-bromo-6H-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazolin-5-ona (32,0 g, 171 mmol) en etilenglicol (146 mL) que se calentó hasta 100 °C, se añadió NaOH ac. 32% (22,4 mL, 241 mmol). La mezcla se calentó a 140 °C durante 17,5 h. La solución resultante se enfrió hasta 27 °C y el producto empezó a cristalizar. Se añadieron agua (146 mL) y 1-octanol (1,73 mL) y el pH de la suspensión se ajustó hasta 6,5 por adición lenta de ácido acético glacial (14 mL). La mezcla resultante se agitó durante 30 min, el sólido se recogió por filtración y se lavó con agua y 2-propanol. El secado al vacío proporcionó el compuesto del título (25,2 g, 87%) como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 239,0/241,1 (M+H⁺).

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

Una solución de 4-bromo-2-(2H-[1,2,4]triazol-3-yl)-fenilamina (25,0 g, 105 mmol) en dioxano (870 mL) y piridina (10,0 mL) se enfrió hasta 12 °C. Se añadió una solución de cloruro de cloroacetilo (9,56 mL, 121 mmol) en dietiléter (34,7 mL) gota a gota sobre un periodo de 8 min. La mezcla se agitó a 10-12 °C durante 75 min y se trató al cabo de 5 min con NaOH 2N ac. (126 mL, 251 mmol). La mezcla se agitó durante 17,5 h a temperatura ambiente. El pH por esa razón decreció hasta alrededor de pH=9 y se ajustó hasta pH=8 con 3N HCl (6 mL). Tras la evaporación el residuo se agitó a 15 °C durante 30 min en agua (650 mL) y acetato de etilo (22 mL). Los cristales se filtraron, se lavaron con agua fría y se secaron al vacío. La trituración en acetato de etilo (100 mL) proporcionó el compuesto del título (13,4 g, 46%) como un sólido amarillo claro. MS: m/e = 279,0/281,0 (M+H⁺).

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

A una suspensión de 9-bromo-6H-1,3,3a,6-tetraaza-benzo[e]azulen-5-ona (10,7 g, 38,5 mmol) en cloroformo (270 mL, filtrado sobre Alox básico) se añadió N,N-dimetil-p-toluidina (13,9 mL, 96,1 mmol) y oxiclورو de fósforo (5,28 mL, 57,7 mmol). La mezcla se agitó durante 22 h a reflujo, luego se enfrió hasta 30 °C y se vertió en NaHCO₃ ac. (10%, 575 mL). Tras la extracción con cloroformo (50 mL) las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron.

Entretanto se añadió terc-butilato de potasio (4,31 g, 38,5 mmol) en porciones a una solución de isocianacetato de etilo (4,42 mL, 38,5 mmol) en THF (115 mL) a -25 hasta -10 °C. La suspensión resultante se agitó durante 45 min a -10 °C y luego se enfrió hasta -65 °C. La solución anterior se añadió gota a gota al cabo de 10 min y la mezcla se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético (1,6 mL), se agitó durante 15 min y se vertió en NaHCO₃ 5% ac. (460 mL) y acetato de etilo (96 mL). Los cristales resultantes se filtraron, se lavaron con acetato de etilo (25 mL), agua (50 mL) y acetato de etilo (25 mL). Secar al vacío proporcionó el compuesto del título (4,81 g, 33%) como un sólido marrón claro. MS: m/e = 373,7/375,7 (M⁺).

50 f) 3-Bromo-10-hidroximetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Como se ha descrito para el ejemplo 3a, 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (1,03 g, 2,75 mmol), en lugar de 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo, se convirtió en el compuesto del título (652 mg, 71%) que se obtuvo como un sólido blanco. MS: m/e = 332,1/334,1 (M+H⁺).

55 g) 3-Bromo-10-fluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

Como se ha descrito para el ejemplo 1b, 3-bromo-10-hidroximetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (623 mg, 1,88 mmol), en lugar de 3-cloro-10-hidroximetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina, se convirtió en el compuesto del título (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = 3:5:2, 249 mg, 40%) que se obtuvo como un sólido blanco. MS: m/e = 334,1/336,2 (M+H⁺).

60 Ejemplo 7

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

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

Como se ha descrito para el ejemplo 2a, 3-bromo-10-hidroximetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (600 mg, 1,81 mmol), en lugar de 3-cloro-10-hidroximetil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina, se convirtió en el compuesto del título (208 mg, 35%) que se obtuvo como un sólido blanco. MS: m/e = 330,1/332,1 (M+H⁺).

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

A una suspensión de 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carbaldehído (165 mg, 0,50 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió [bis(2-metoxietilo)amino]trifluoruro de azufre (0,41 mL, 2,20 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 21 h y luego se separó entre acetato de etilo y Na₂CO₃ ac. saturado. El secado sobre sulfato sódico y la concentración fue seguida por purificación por cromatografía (SiO₂, acetato de etilo:diclorometano:metanol = 8:1:1) proporcionando el compuesto del título (99 mg, 56%) como un sólido blanco-crema. MS: m/e = 351,7/353,6 (M⁺).

Ejemplo 8

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

A una suspensión de 3-bromo-10-fluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (180 mg, 0,54 mmol) en THF (5 mL) se añadió bajo una atmósfera de argón tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (31 mg, 0,03 mmol) y cloruro de ciclopropilzinc (0,38 M en THF, 1,78 mL, 0,67 mmol). Tras agitar durante 18 h a temperatura ambiente se añadió otra vez tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (32 mg, 0,03 mmol) y cloruro de ciclopropilzinc (0,38 M en THF, 10 mL, 3,8 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 28 h. Tras la adición de NH₄Cl ac. Y la extracción con acetato de etilo las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂CO₃ ac., se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = 1:3:1) proporcionó el compuesto del título (64 mg, 40%) como un sólido marrón claro. MS: m/e = 296,4 (M+H⁺).

Ejemplo 9

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

Como se ha descrito para el ejemplo 8, 3-bromo-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (300 mg, 0,85 mmol), en lugar de 3-bromo-10-fluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina se convirtió en el compuesto del título (61 mg, 23%) que se obtuvo como un sólido blanco. MS: m/e = 314,0 (M+H⁺).

Ejemplo 10

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

A una solución de 3-bromo-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (211 mg, 0,60 mmol) en THF (4 mL) se añadieron bajo atmósfera de argón cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) (21 mg, 0,03 mmol) y dietilzinc (1,0 M en hexano, 2,40 mL, 2,40 mmol). La solución marrón oscura resultante se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Tras la adición de NH₄Cl acuoso (20 mL) y la extracción con acetato de etilo las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano :metanol = 75:15:10:0 hasta 0:80:10:10) proporcionó el compuesto del título (107 mg, 59%) como un sólido blanco-crema. MS: m/e = 302,2 (M+H⁺).

Ejemplo 11

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

A una solución de 3-bromo-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (211 mg, 0,60 mmol) en THF (4 mL) se añadieron bajo atmósfera de argón cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) (21 mg, 0,03 mmol) y bromuro de bencilzinc (0,5 M en THF, 4,80 mL, 2,40 mmol). La solución marrón oscura resultante se agitó durante 17 h a 50 °C. Tras la adición de NH₄Cl ac. (20 mL) y la extracción con acetato de etilo se secaron las capas orgánicas combinadas sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = 75:15:10:0 hasta 0:80:10:10) proporcionó el compuesto del título (179 mg, 82%) como una espuma amarilla clara. MS: m/e = 364,3 (M+H⁺).

Ejemplo 12

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

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

Una suspensión de 3-bromo-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (352 mg, 1,00 mmol), trimetilsililacetileno (221 μl, 1,55 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio(II) (35 mg, 0,05 mmol), trifenilfosfina (8 mg, 0,03 mmol) y trietilamina (0,50 mL, 3,6 mmol) en THF (5 mL) se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadió bromuro de cobre (I) (1,4 mg, 0,01 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 17 h a 70 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con ácido cítrico acuoso (10%, 40 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico. La purificación por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = 75:15:10:0 hasta 0:80:10:10) proporcionó el compuesto del título (344 mg, 93 %) como una espuma amarilla clara. MS: m/e = 370,1 [M+H]⁺.

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

A una solución de 10-difluorometil-3-trimetilsilaniiletinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (259 mg, 0,170 mmol) en una mezcla de THF (2,5 mL) y MeOH (0,25 mL) se añadió bajo una atmósfera de argón a -70°C trihidratofluoruro de tetrabutamonio (232 mg, 0,74 mmol). Tras agitar durante 30 min a esta temperatura, el baño de hielo seco se reemplazó con un baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. Se diluyó con acetato de etilo (10 mL), se lavó con Na₂CO₃ acuoso y se extrajo con acetato de etilo (10 mL). El secado sobre sulfato sódico y la purificación por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = 75:15:10:0

hasta 0:80:10:10) proporcionó el compuesto del título (201 mg, 97 %) como un sólido blanco. MS: m/e = 298,2 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

- 5 3-Ciano-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina
Una mezcla de 3-bromo-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina (211 mg, 0,60 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (21 mg, 0,02 mmol) y cianuro de zinc (70 mg, 0,60 mmol) en DMF (4 mL) se agitó bajo un atmósfera de argón durante 42 h a reflujo. Se añadieron más tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) (21 mg, 0,02 mmol) y cianuro de zinc (70 mg, 0,60 mmol) y se continuó la agitación durante otras 24 h a reflujo. La mezcla de
10 reacción se vertió en una solución de cloruro de hierro (III) (973 mg, 6,0 mmol) en HCl acuoso (1N, 5,0 mL) y acetato de etilo (30 mL) a 0 °C. Tras agitar durante 1 h a esta temperatura la mezcla se basificó con Na₂CO₃ acuoso (2N), se filtró sobre Hyflo® y se lavó con acetato de etilo. Tras la extracción de la capa acuosa con acetato de etilo las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = 75:15:10:0 hasta
15 0:80:10:10:) proporcionó el compuesto del título (74 mg, 42%) como un sólido blanco. MS: m/e = 299,2 (M+H⁺).

Ejemplo 14

- 10-(1,1-Difluoro-etilo)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina
a) 1-[3-Fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepin-10-il]-etanona
20 A una solución de 10-ciano-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina¹ (2,07 g, 7,78 mmol) en THF (100 mL) se añadió a temperatura ambiente bromuro de metilmagnesio (3N in Et₂O, 39,0 mL, 13,0 mmol) sobre un periodo de 5 min. La solución marrón clara resultante se agitó durante otras 2 h. La mezcla se vertió cuidadosamente en HCl ac. (1N, 200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (250 mL) y salmuera (250 mL), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron.
25 La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:metanol = 20:80:0 hasta 0:90:10) proporcionó el compuesto del título (303 mg, 14%) como un sólido blanco. MS: m/e = 282,4 (M-H).

b) 10-(1,1-Difluoro-etilo)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina

- 30 Una mezcla de 1-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepin-10-il]-etanona (100 mg, 0,35 mmol) y bis(2-metoxietilo)aminotri fluoruro de azufre (50% en THF, 1,56 mL, 3,53 mmol) se agitó durante 3 días a 60 °C en un tubo de plástico cerrado bajo atmósfera de argón. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con Na₂CO₃ acuoso (sat.). La extracción con acetato de etilo (20 mL) fue seguida por secado cobre sulfato sódico y concentración. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = 60:20:20 hasta 30:50:20:) proporcionó el compuesto del título (24 mg, 22%) como un sólido marrón claro. MS: m/e =
35 306,2 (M+H⁺).

Ejemplo 15

- 10-(1,1-Difluoro-propilo)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina
a) 3-Fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-metoxi-metil-carboxamida
40 Una mezcla de ácido 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxílico (20,74 g, 72,7 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (11,35 g, 116,3 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (16,72 g, 87,24 mmol), N-metilmorfolina (12,78 mL, 116,3 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (300 mg, 3,23 mmol) en una mezcla de THF (200 mL) y DMF (40 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El diclorometano se eliminó por destilación y se añadió agua helada (200 mL). La suspensión resultante se agitó
45 durante 15 min, se filtró y se lavó con agua (100 mL). El secado proporcionó el compuesto del título (11,46 g, 48%) como un sólido blanco. MS: m/e = 329,1 (M+H⁺).

b) 1-[3-Fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepin-10-il]-propan-1-ona

- 50 A una solución de 3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-metoxi-metil-carboxamida (500 mg, 1,52 mmol) en THF (20 mL) se añadió a -70 °C bromuro de etilmagnesio (3M en THF, 1,52 mL, 4,57 mmol). El baño de hielo seco se eliminó y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Tras enfriar hasta -70 °C se añadió más bromuro de etilmagnesio (3M en THF, 1,52 mL, 4,57 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota HCl acuoso (1N, 10 mL). Se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y Na₂CO₃ ac.(sat.). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂CO₃ acuoso (sat.). Se secaron sobre sulfato sódico y la purificación del residuo por
55 cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = 60:20:20 hasta 30:50:20:) proporcionó el compuesto del título (200 mg, 44%) como un sólido blanco. MS: m/e = 298,2 (M+H⁺).

c) 10-(1,1-Difluoro-propilo)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina

- 60 Una mezcla de 1-[3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepin-10-il]-propan-1-ona (158 mg, 0,53 mmol), bis(2-metoxietilo) amino trifluoruro de azufre (490 L, 2,66 mmol) y etanol (10 μL, 0,16 mmol) se agitó durante 2 d a 90 °C en un tubo de plástico cerrado bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se vertió en hielo/agua y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). Las capas orgánicas se lavaron con Na₂CO₃ acuoso cobre sulfato sódico. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = 60:20:20 hasta 30:50:20:) proporcionó el compuesto del título (41 mg, 24%) como un sólido blanco-crema. MS: m/e = 320,0
65 (M+H⁺).

Ejemplo 16

10-Difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol [1,5-d][1,4]benzodiazepina

5 A una solución de 3-bromo-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (247 mg, 0,70 mmol) en metanol (10 mL) se añadió bajo una atmósfera de argón paladio/carbón (10%, 74 mg, 0,07 mmol). La mezcla luego se agitó durante 17 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno antes del filtrado sobre Hyflo® y el lavado con metanol. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = 75:15:10:0 hasta 0:80:10:10) proporcionó el compuesto del título (122 mg, 64%) como un sólido blanco. MS: m/e = 274,2 (M+H⁺).

10

Ejemplo 17

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

15 Una mezcla de 3-fluoro-10-difluorometil-9H-imidazo [1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (200 mg, 0,69 mmol) y morfolina (0,30 mL, 0,343 mmol) en DMSO (2 mL) se agitó en un tubo de reacción cerrado durante 18 h a 130 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL), se lavó dos veces con carbonato sódico acuoso (saturado), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = 60:20:20:0 hasta 20:50:20:10) proporcionó el compuesto del título (138 mg, 56%) como un sólido blanco. MS: m/e = 359,2 (M+H⁺).

Ejemplo 18

3-Bromo-10-(1-fluoro-propilo)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

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

25 A una suspensión de 3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carbaldehído (500 mg, 1,51 mmol) en THF (25 mL) se añadió una solución de bromuro de etilmagnesio (3 M en THF, 3,03 mL, 9,09 mmol) a -70 °C. Tras 1 h a esta temperatura se añadió cloruro de amonio acuoso (saturado, 18 mL) y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Tras la adición de diclorometano carbonato sódico acuoso se extrajo (diclorometano) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato sódico. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:metanol = 80:19:01 hasta 0:90:10) proporcionó el compuesto del título (413 mg, 76%) como un sólido blanco. MS: m/e = 360,0/362,0 (M+H⁺).

30

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

35 A una solución de 3-bromo-10-(1-hidroxi-propil)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina (260 mg, 0,72 mmol) en diclorometano (7 mL) se añadió a -70 °C bis(2-metoxietilo)amino trifluoruro de azufre (110 µL, 1,08 mol). La mezcla resultante se agitó durante 19 h mientras se dejó calentar a temperatura ambiente. Tras la adición de diclorometano (20 mL) se lavó con carbonato sódico acuoso (saturado) y se secó sobre sulfato sódico. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano = 70:20:10 hasta 00:90:10) proporcionó el compuesto del título (60 mg, 23%) como un sólido blanco-crema. MS: m/e = 362,0/364,0 (M+H⁺).

Ejemplo 19

3-Bromo-10-(1,1-difluoro-propilo)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

a) 3-Bromo-10-(2-etil-[1,3]ditian-2-il)-9H-imidazo [1,5-a][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina

45 A una suspensión de 1-[3-bromo-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepin-10-il]-propan-1-ona (410 mg, 1,14 mmol) en dioxano (7,5ml) se añadió 1,2-etanditilo (578 µl, 6,87 mmol) y complejo de trifluoruro de ácido boroacético (636 µl, 4,58 mmol). La solución dada se agitó durante 4 d a 60 °C bajo una atmósfera de argón, luego se enfrió a temperatura ambiente y se terminó la reacción con hidrogenocarbonato de sodio acuoso (saturado, 30 ml). Tras la agitación durante 30 min a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El lavado con hidrogenocarbonato de sodio acuoso (saturado), hidróxido sódico acuoso (15%) y salmuera fue seguido por el secado sobre sulfato sódico. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano :metanol = 75:15:10:0 hasta 0:70:10:20) proporcionó el compuesto del título (364 mg, 73%) como un sólido blanco. MS: m/e = 434,0/436,0 (M+H⁺).

50

b) 3-Bromo-10-(1,1-difluoro-propilo)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina

55 A una suspensión de N-yodosuccinimida (678 mg, 3,01 mmol) en diclorometano (6,6ml) se añadió HF-piridina (390 µl, 1,66 mmol) a -30 °C. Luego una solución de 3-bromo-10-(2-etil-[1,3]ditian-2-il)-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol [1,5-d][1,4]benzodiazepina (327 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (1,7 ml) se añadió gota a gota a -30 °C. La mezcla rojo oscura resultante se agitó durante otros 15 min a -30 °C, luego se vertió cuidadosamente en hidrogenocarbonato sódico acuoso en hielo (saturado, 50 ml) y se agitó durante 5 min. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con hidrogenocarbonato sódico acuoso (saturado), salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = 75:15:10:0 hasta 0:70:10:20) proporcionó el compuesto del título (231 mg, 81%) como un sólido blanco. MS: m/e = 380,0/382,0 (M+H⁺).

60

Ejemplo 20

3-Cloro-10-fluorometil-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina

65 A una mezcla de 3-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo

(300 mg, 0,87 mmol) en THF (mL) se añadió borohidruro de litio (23 mg, 1,05 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó a reflujo durante 5 h. Después de la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió cloruro de amonio acuoso (saturado, 5 mL) cuidadosamente y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 18 h. El solvente orgánico se destiló y la suspensión resultante se filtró y se lavó con agua.

5 El residuo se disolvió en diclorometano (8 mL) y bis(2-metoxietilo)amino trifluoruro de azufre (161 μ L, 0,87 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con carbonato sódico acuoso (saturado). Secar sobre sulfato sódico y la purificación del residuo por cromatografía (SiO₂, heptano:acetato de etilo:diclorometano:metanol = 40:40:20:0 hasta 0:75:20:5) proporcionaron el compuesto del título (67 mg, 28%) como un sólido blanco. MS: m/e = 304,1 (M+H⁺).

10

Ejemplo 21

3-Cloro-6-(3,4-dimetoxifenilo)-10-fluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina

3-cloro-6-(3,4-dimetoxifenilo)-9H-imidazo[1,5-a] [1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo (300 mg, 0,64 mmol), en lugar de 3-cloro-6-metil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina-10-carboxilato de etilo como se describió en el ejemplo 20 se convirtió en el compuesto del título (112 mg, 41%) que se obtuvo como un sólido blanco. MS: m/e = 425,9 (M+H⁺).

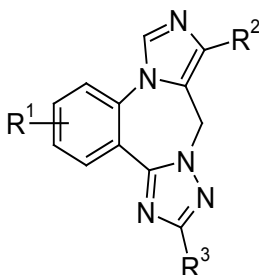
15

REIVINDICACIONES

1. Derivados imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina sustituidos de la fórmula general

5

I



en donde

10 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo, bencilo, ciano, alcoxi C₁₋₇, OCF₃, -NHR, -NHC(O)R o -NHSO₂R;

R² es alquilo C₁₋₇, sustituido por halógeno;

R³ es hidrógeno, metilo o arilo;

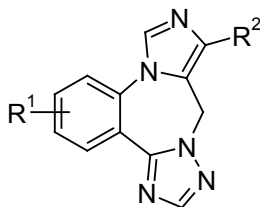
R es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ o arilo;

15 en donde heterocicloalquilo denota un anillo de alquilo cíclico que tiene de 3 a 7 átomos de carbono cíclicos y en donde por lo menos un átomo de carbono está sustituido por un heteroátomo elegido entre O, N o S;

en donde arilo denota un grupo fenilo, bencilo o naftilo, cuyos grupos pueden estar sustituidos por alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇;

y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

20 2. Derivados imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina sustituidos de la fórmula general



I-A

en donde

25 R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₇, bencilo, ciano, alcoxi C₁₋₇, OCF₃, -NHR, -NHC(O)R o -NHSO₂R;

R² es alquilo C₁₋₇ sustituido por un halógeno;

R es alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ o arilo;

en donde arilo denota un grupo fenilo, bencilo o naftilo, cuyos grupos pueden estar sustituidos por alquilo C₁₋₇ o alcoxi C₁₋₇;

y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

30

3. Compuestos de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1, en que R² es CH₂F.

4. Compuestos de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 3, compuestos que son

35 3-cloro-10-fluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
3-fluoro-10-fluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
3-bromo-10-fluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
3-ciclopropil-10-fluorometil-9H-imidazo[1,5-a] [1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina o
3-cloro-10-fluorometil-6-metil-9H-imidazo[1,5-a] [1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina.

40

5. Compuestos de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1, en que R² es CHF₂.

6. Compuestos de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 5, compuestos que son

45 3-cloro-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
3-fluoro-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,

3-bromo-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
 3-ciclopropil-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a] [1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
 10-difluorometil-3-etil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
 3-bencil-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
 10-difluorometil-3-etinil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina,
 3-ciano-10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazolo[1,5-d][1,4]benzodiazepina o
 10-difluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4]triazolo [1,5-d][1,4]benzodiazepina.

7. Compuestos de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1, en que R² es CF₃.

8. Compuestos de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 7, compuesto que es 3-fluoro-10-trifluorometil-9H-imidazo[1,5-a][1,2,4] triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina.

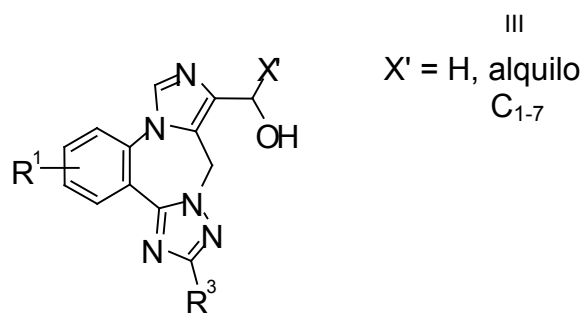
9. Compuestos de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 1, en que R² es CF₂CH₃ o CF₂CH₂CH₃.

10. Compuestos de fórmula I como se reivindica en la reivindicación 9, compuestos que son

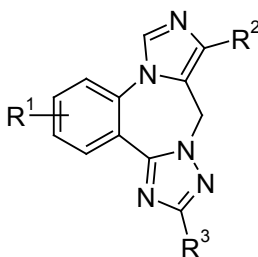
10-(1,1-difluoro-etilo)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a] [1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina o
 10-(1,1-difluoro-propilo)-3-fluoro-9H-imidazo[1,5-a] [1,2,4]triazol[1,5-d][1,4]benzodiazepina.

11. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I como se definen en la reivindicación 1, procesos que comprenden

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



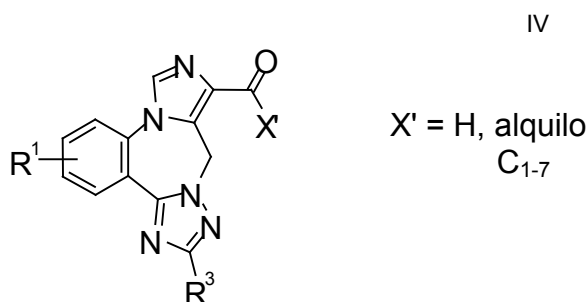
con un reactivo de transferencia de halógenos adecuado, para obtener un compuesto de fórmula



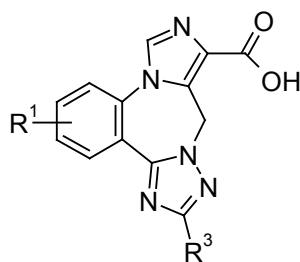
I

en donde R² es alquilo C₁₋₇, sustituido por un halógeno,
 y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable, o

b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula



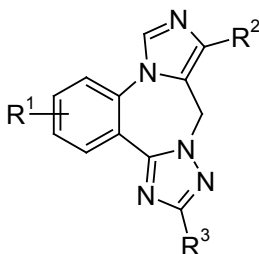
con un reactivo de transferencia de halógenos adecuado, hasta un compuesto de fórmula



I

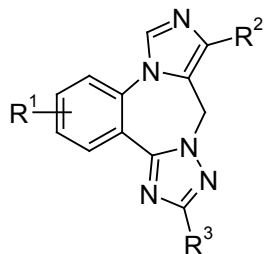
5 y, si se desea, convertir un compuesto de fórmula I en una sal farmacéuticamente aceptable, o

c) reaccionar un compuesto de fórmula



V

10 con tetrafluoruro de azufre en presencia de un halogenuro de hidrógeno para obtener un compuesto de fórmula



I

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

12. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.
13. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 12 como potenciador cognitivo para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la subunidad $\alpha 5$ de GABA A seleccionado de trastornos cognitivos, esquizofrenia, ansiedad o enfermedad del Alzheimer.
14. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 12 para el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer.
15. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento como potenciador cognitivo o para el tratamiento de trastornos cognitivos, esquizofrenia, ansiedad o enfermedad del Alzheimer.
16. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 15 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad del Alzheimer.