

500

575

ODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado

ARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.
Abogada

ARLOS ENRIQUE TABAYO B.
Ingeniero Industrial

ANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica



Rodriguez Madrid & Asociados

NIT 830.038.010-1

PATENTES	PATENTS
MARCAS	TRADEMARKS
DERECHOS DE AUTOR	COPYRIGHTS
LICENCIAS DE USO	LICENSING
SOFTWARE	SOFTWARE PROTECTION
REGISTROS SANITARIOS	SANITARY PERMITS
NOMBRES DE DOMINIO	DOMAIN NAME

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E S D

Radicación : 01000314 00000001 Folios: 252
Fecha (DPO): 2001-03-29 11:04:27
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRAL/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF EXPEDIENTE No 001-0514 de Enero 04 de 2001
PATENTE "PIRAZOLO (4 3-e) DIAZEPINAS SUSTITUIDAS, NOVEDOSAS,
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LAS CONTIENEN SU USO
COMO PRODUCTOS MEDICINALES Y PROCESOS PARA PREPARALA"

Estimados señores

Damos alcance al expediente citado en la referencia, para reivindicar Prioridad de la Patente solicitada, con fundamento jurídico en lo establecido en el Artículo 9 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones (CAN), la fuente normativa de reciprocidad, se basa en

- a - El artículo 4 del Convenio de Paris, aprobado mediante Ley 178/94, declarado exequible por la Corte Constitucional en Sentencia del 18 de Enero/96
- b - Ley 170/94 en la cual Colombia aprobó el Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC) suscrito en Marrakech (Marruecos) el 15 de Abril de 1994 y sus Acuerdos multilaterales, los cuales incluyen los aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, mejor conocido como el Trip Dicha Ley 170 de 1997 fue declarada exequible por la Corte Constitucional el 28 de Marzo de 1995

El Artículo 2, Ord 1 del Trip's establece que la propiedad en el Mundo será reconocida, que los países miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de Paris. A su vez, el artículo 4 del Convenio de Paris (es decir uno de los artículos de cumplimiento obligatorio bajo Trip s) establece que la prioridad sobre la primera solicitud en el mundo será reconocida.

Por lo tanto

*Transversal 6a. No. 27-10 * Edificio Antares - (Pent House * Telefon 283 09 42 * Tele. 334 72 84 - 341 70 03*
*E-mail: rodriguezmadrid@cabla.net.co * Bogotá, D.C*

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado

IBARRA ANGELICA RODRIGUEZ B.
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAIMAYO B.
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica



Rodriguez Madrid & Asociados
NIT 830.038.010-1

PATENTES

MARKAS

DERECHOS DE AUTOR

LICENCIAS DE USO

SOFTWARE

REGISTROS SANITARIOS

DOMINIOS DE DOMINIO

PATENTS

TRADEMARKS

COPYRIGHTS

LICENSING

SOFTWARE PROTECTION

SANITARY PERMITS

DOMAIN NAME

Según el Artículo 10 y Literal (a) de la Decisión 486/2000 CAN Invocamos y anexamos la siguiente prioridad

1 - Prioridad No.00000095

FECHA DE PRESENTACIÓN 15 -Enero-2000

OFICINA FRANCIA.

Debidamente Legalizada por el Ministerio de Relaciones Exteriores

2 - Traducciones de las reivindicaciones de la Primera solicitud de Patente efectuadas por Traductor Oficial avaladas por el Ministerio de Relaciones Exteriores

En consecuencia, ruego a ustedes una vez finiquitada esta diligencia, ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal

Atentamente,

11
RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
C C No 3'792.684-Cartagena
T P No 59 363 del C S J

Anexo - Lo anunciado

502 55

APOSTILLA

(Convención de La Haya de Octubre 5 de 1961)

1 País Estados Unidos de América

Este documento público

2 fue firmado por Araceli Matus-Silva

3 actuando en su capacidad de Notario Público de la Florida

4 lleva el sello/estampilla de Notario Público del Estado de Florida

Certificado

5 en Tallahassee, Florida

6 a los Veintiocho días de Febrero de 2001

7 Por el Secretario de Estado del Estado de la Florida

8 No 2001-5257

9 Sello/Estampilla

10 Firma

KATHERINE HARRIS
Secretario de Estado

DSDE 99 (1-99)

ESTE DOCUMENTO CONTIENE UNA MARCA DE AGUA ARTIFICIAL EN EL
REVERSO SOSTENGALO A 45º NO LO ACEPTE EXCEPTO SI SE VE


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Recel No. 2839 Minjusticia 1991

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

503

1 Country **United States of America**

This public document

2 has been signed by **Araceli Matus-Silva**

3 acting in the capacity of **Notary Public of Florida**

4 bears the seal/stamp of **Notary Public, State of Florida**

Certified

5 at **Tallahassee, Florida**

6 the **Twenty-Eighth day of February, A.D., 2001**

7 by **Secretary of State, State of Florida**

8 No **2001-5257**

9 Seal/Stamp

10 Signature



Katherine Harris

Secretary of State

DSDE 99 (1-99)

This document contains an artificial watermark on REVERSE. Hold at 45° DO NOT ACCEPT UNLESS VIEWED.

If photocopied or chemically altered, the word "VOID" will appear.

"State of Florida" appears in small letters across the face of this 8 1/2 X 11" document.



504

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

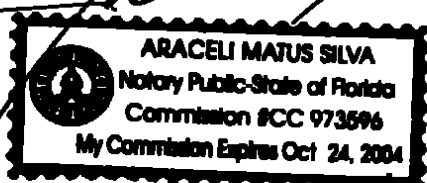
Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexe est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut

Fait à Paris le

11 DEC 2000

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75003 PARIS cedex 03
Téléphone 01 53 04 53 04
Télécopie 01 42 93 99 30
<http://www.inpi.fr>

INPI

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone 01 53 04 53 04 Télécopie 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle Livre VI

serfa

N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 340 W / 200209

Réserve à l'INPI

REMBEES DES PIÈCES DATE 6 JAN 2000 LIEU 75 INPI PARIS B N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0000095 DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 05 JAN. 2000		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE WARNER-LAMBERT COMPANY c/o PARKE-DAVIS M Stéphane Drouin - Service Brevets 3 à 9 rue de la Loge - B P 100 94265 Fresnes cedex (France)	
Vos références pour ce dossier (facultatif) A000080			
Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet ☒			
Demande de certificat d'utilité ☐			
Demande divisionnaire ☐			
Demande de brevet initiale N° / /			
ou demande de certificat d'utilité initiale N° / /			
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> ☐			
N° / /			
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouvelles pyrazolo [4,3-e] diazépines substituées compositions pharmaceutiques les contenant utilisation à titre de médicament et procédés pour leur préparation			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date / / N° Pays ou organisation Date / / N° Pays ou organisation Date / / N° ☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		☐ S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		WARNER-LAMBERT COMPANY	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	201 Tabor Road	
	Code postal et ville	NJ 07950 MORRIS PLAINS	
Pays		U S A	
Nationalité		U.S.A.	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE 6 JAN 2000

LIEU 76 INPI PARIS B

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0000085

DS 540 W / 200000

Vos références pour ce dossier
(facultatif) A0000080

6 MANDATAIRE

Nom

Prénom

Cabinet ou Société

N° de pouvoir permanent et/ou
de lien contractuel

Adresse

Rue

Code postal et ville

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

7 INVENTEUR (S)

Les inventeurs sont les demandeurs

☐ Oui☒ Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée

8 RAPPORT DE RECHERCHE

Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)

Établissement immédiat
ou établissement différé☒☐

Paiement échelonné de la redevance

Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques

☐ Oui☐ Non9 RÉDUCTION DU TAUX
DES REDEVANCES

Uniquement pour les personnes physiques

☐ Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition)☐ Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence)Si vous avez utilisé l'imprimé «Sulta»
indiquez le nombre de pages jointes10 SIGNATURE DU DEMANDEUR
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)VISA DE LA PRÉFECTURE
OU DE L'INPI

Stéphane Drouin - Responsable brevets (Pouvoir général N° 7808 bis)

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI

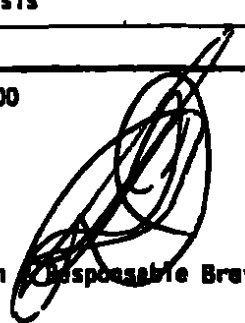
DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone 01 53 04 53 04 Télécopie 01 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1 / 2
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir soigneusement à l'encre noire

08 123 W / 200000

Vos références pour ce dossier (facultatif)		A0000080	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0809095	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
NOUVELLES PYRAZOLO[4,3-c]DIAZEPINES SUBSTITUEES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT, UTILISATION A TITRE DE MEDICAMENT ET PROCEDES POUR LEUR PREPARATION			
LE(S) DEMANDEUR(S)			
WARNER-LAMBERT COMPANY			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		BURNOUF	
Prénoms		Catherine	
Adresse	Rue	39 rue de Lattre de Tassigny	
	Code postal et ville	91700	Ste Geneviève des Bois
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		BERECIBAR	
Prénoms		Amaya	
Adresse	Rue	9 rue Vergnaud	
	Code postal et ville	75013	Paris
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		NAVET	
Prénoms		Michel	
Adresse	Rue	1 rue Hector Berlioz	
	Code postal et ville	91450	Marcoussis
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		La 5 janvier 2000 Stéphane Drouin Responsable Brevets 	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI



BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle Livre VI



N° 11235702

DÉPARTEMENT DES BREVETS

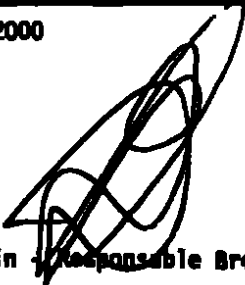
26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone 01 53 04 53 04 Télécopie 01 42 94 86 54

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2 / 2
(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir soigneusement à l'encre noire

IM 113 W / 260000

Vos références pour ce dossier (facultatif)		A0000080	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0000095	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères en espaces maximum)			
NOUVELLES PYRAZOLO[4,3-c]DIAZEPINES SUBSTITUEES, COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT, UTILISATION A TITRE DE MEDICAMENT ET PROCEDES POUR LEUR PREPARATION			
LE(S) DEMANDEUR(S)			
WARNER-LAMBERT COMPANY			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages)			
Nom		DEVALD	
Prénoms		Horace A.	
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Le 5 janvier 2000  Stéphane Drouin - Responsable Brevets	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

DOCUMENT COMPORTANT DES MODIFICATIONS

PAGE(S) DE LA DESCRIPTION OU DES REVENDEICATIONS OU PLANCHE(S) DE DESSIN			R.M	DATE DE LA CORRESPONDANCE	TAMPON DATEUR DU CORRECTEUR
Modifiée(s)	Supprimée(s)	Ajoutée(s)			
12				18 mai 00	AM H 29 MAI 2000

Un changement apporté à la rédaction des revendications d'origine, sauf si celui-ci découle des dispositions de l'article R 612-36 du code de la Propriété Intellectuelle, est signalé par la mention R.M. (revendications modifiées).

F
=

NOUVELLES PYRAZOLO[4,3-e]DIAZEPINES SUBSTITUEES,
COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT, UTILISATION A
TITRE DE MEDICAMENT ET PROCEDES POUR LEUR PREPARATION

L'invention a pour objet de nouvelles pyrazolo-[4,3-e]
 5 diazépines substituées, les compositions pharmaceutiques
 les contenant, leur utilisation à titre de médicament et
 les procédés pour leur préparation

Arrière-plan technologique de l'invention

10 L'adénosine 3', 5'-monophosphate cyclique (AMPc) est un
 second messenger intracellulaire ubiquitaire, intermédiaire
 entre un premier messenger (hormone, neurotransmetteur, ou
 autacoïde) et les réponses fonctionnelles cellulaires le
 premier messenger stimule l'enzyme responsable de la synthèse
 15 de l'AMPc, l'AMPc intervient alors, selon les cellules en
 cause, dans de très nombreuses fonctions métaboliques,
 contractiles, ou sécrétoires

Les effets de l'AMPc prennent fin lorsqu'il est dégradé par
 les phosphodiesterases des nucléotides cycliques, enzymes
 20 intracellulaires qui catalysent son hydrolyse en adénosine
 5'-monophosphate inactive

On distingue chez les mammifères au moins 11 grandes
 familles de phosphodiesterases des nucléotides cycliques
 (PDE) numérotées de 1 à 11 selon leur structure, leur
 25 comportement cinétique leur spécificité de substrat, ou
 leur sensibilité à des effecteurs (Beavo J A et al (1990)
 Trends Pharmacol Sci 11, 150-155 Beavo J A et al (1994)
 Molecular Pharmacol 46, 399-405) Les PDE4 sont spécifiques
 de l'AMPc

30 Des composés inhibiteurs non spécifiques de
 phosphodiesterases sont connus, qui inhibent plusieurs
 familles d'enzymes C'est le cas de certaines
 méthylxanthines comme la théophylline Ces composés ont un

index thérapeutique faible, notamment en raison de leur action sur des types de PDE présents dans des cellules autres que les cellules cibles. A l'inverse, certaines familles de PDE peuvent être inhibées sélectivement par divers agents pharmacologiques. L'hydrolyse des nucléotides cycliques est ralentie et donc leur concentration augmente dans les seules cellules où se trouve le type de PDE sensible à l'inhibiteur.

Un intérêt particulier se manifeste pour les phosphodiésterases 4 (PDE4), qui ont été identifiées dans de nombreux tissus dont le système nerveux central, le cœur, l'endothélium vasculaire, le muscle lisse vasculaire et celui des voies aériennes, les lignées myéloïdes et lymphoïdes.

Une augmentation de l'AMPc dans les cellules impliquées dans l'inflammation inhibe leur activation, l'inhibition de la synthèse et de la libération de médiateurs au niveau des mastocytes, des monocytes, des polynucléaires éosinophiles et basophiles, l'inhibition du chimiotactisme et de la dégranulation des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, l'inhibition de la prolifération et de la différenciation des lymphocytes.

Les cytokines, notamment TNF et interleukines, produites par différents types de leucocytes comme les lymphocytes T, les monocytes et les polynucléaires éosinophiles, jouent un rôle important dans le déclenchement des manifestations inflammatoires en particulier en réponse à une stimulation par un allergène au niveau des voies respiratoires.

D'autre part, l'AMPc diminue le tonus des fibres musculaires lisses des voies aériennes.

On pourrait donc s'attendre à ce que des inhibiteurs sélectifs de PDE4 possèdent une activité thérapeutique comme médicaments anti-inflammatoires, anti-allergiques, et dans

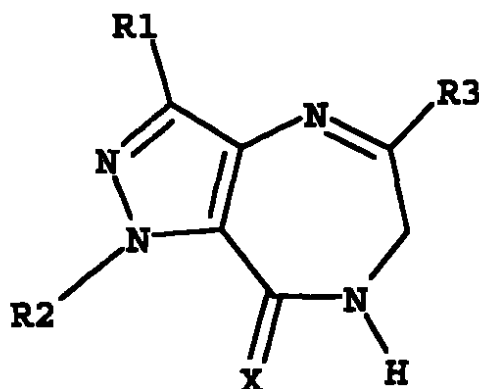
le traitement de maladies respiratoires diverses telles que l'asthme, l'emphysème et la bronchite chronique

Depuis quelques années une recherche extensive a été menée pour l'obtention et la mise au point d'inhibiteurs puissants de PDE4 Elle s'avère difficile du fait que beaucoup des inhibiteurs potentiels de PDE4 ne sont pas dénués d'activité sur les phosphodiesterases des autres familles

A ce jour le manque de sélectivité des inhibiteurs de PDE4 représente donc un problème important, étant donné l'étendue des fonctions régulées par l'AMPC Il existe donc un besoin pour des inhibiteurs puissants et sélectifs de PDE4, c'est-à-dire n'ayant pas d'action vis-à-vis des PDE appartenant à d'autres familles

15 Résumé de l'invention

L'invention concerne des pyrazolo[4,3-e]diazépines substituées de formule générale I suivante



I

dans laquelle

20 R1 est choisi parmi les groupes suivants
hydrogène ,
alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6
atomes de carbone ,

- cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone
- alkylcycloalkyle comprenant un groupement alkyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone et un
- 5 groupement cycloalkyle comportant de 3 à 6 atomes de carbone ,
- aryle contenant de 5 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un hétéroatome choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
- 10 arylalkyle contenant de 6 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un hétéroatome choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
- alkylaryle contenant de 6 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un hétéroatome
- 15 choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
- alkényle linéaire ou ramifié contenant de 2 à 6 atomes de carbone ,
- les groupes $(CH_2)_nOR_B$ $(CH_2)_nCF_3$ $(CH_2)_nC(O)R_B$,
 $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nSR_B$,
 20 $(CH_2)_nC(S)R_B$, $(CH_2)_nC(S)OR_B$ $(CH_2)_nC(S)SR_B$,
 $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_nNR_C(O)R_B$,
 $(CH_2)_nNR_D(O)NR_DR_B$ ou $(CH_2)_nZ$, dans lesquels,
- R_A est choisi parmi alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de
- 25 carbone ,
- cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ,
- alkylcycloalkyle comprenant un groupement alkyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone
- 30 et un groupement cycloalkyle comportant de 3 à 6 atomes de carbone ,

- aryle contenant de 5 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un hétéroatome choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
- 5 arylalkyle contenant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement interrompu par un hétéroatome choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
- 10 alkylaryle contenant de 6 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un hétéroatome choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
- alkényle linéaire ou ramifié contenant de 2 à 6 atomes de carbone ,
- 15 R_B et R_C , semblables ou différents, sont choisis parmi hydrogène ,
- alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone ,
- 20 cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone
- alkylcycloalkyle comprenant un groupement alkyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone et un groupement cycloalkyle comportant de 3 à 6 atomes de carbone ,
- 25 aryle contenant de 5 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un hétéroatome choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
- arylalkyle contenant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement interrompu par un
- 30 hétéroatome choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
- alkylaryle contenant de 6 à 10 atomes de carbone éventuellement interrompu par un

- 5 hétéroatome choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
 alkényle linéaire ou ramifié contenant de 2 à 6 atomes de carbone, R_8 et R_c pouvant former un cycle comportant de 5 à 7 atomes pouvant inclure un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi S, N ou O ,
- 10 R_D est hydrogène ou alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone ,
 Z est un halogène , et
 n est un entier de 0 à 4 inclus ,
- 15 R2 est choisi parmi les groupes suivants
 alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone
 alkylcycloalkyle comprenant un groupement alkyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone et un
20 groupement cycloalkyle comportant de 3 à 6 atomes de carbone
 cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone
 aryle contenant de 5 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un hétéroatome
25 choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
 arylalkyle contenant de 6 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un hétéroatome
 choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
 alkylaryle contenant de 6 à 10 atomes de carbone,
30 éventuellement interrompu par un hétéroatome choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
 alkényle linéaire ou ramifié contenant de 2 à 6 atomes de carbone,

les groupes $(CH_2)_mOR_B$, $(CH_2)_mCF_3$, $(CH_2)_mC(O)R_B$,
 $(CH_2)_mCOOR_B$, $(CH_2)_mOC(O)R_A$, $(CH_2)_mSR_B$,
 $(CH_2)_mC(S)R_B$, $(CH_2)_mC(S)OR_B$, $(CH_2)_mC(S)SR_B$,
 $(CH_2)_mNR_BR_C$, $(CH_2)_mC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_mNR_CC(O)R_B$,

5 $(CH_2)_mNR_DC(O)NR_DR_B$ ou $(CH_2)_mZ$, dans lesquels,

R_A , R_B , R_C , R_D et Z sont tels que définis
précédemment, et

m est un entier de 1 à 4 inclus

10 R_3 est choisi parmi les groupes suivants

hydrogène ,

alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6
atomes de carbone ,

cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de
15 carbone ,

alkylcycloalkyle comprenant un groupement alkyle
comportant de 1 à 6 atomes de carbone et un
groupement cycloalkyle comportant de 3 à 6 atomes
de carbone ,

20 aryle contenant de 5 à 10 atomes de carbone,
éventuellement interrompu par un hétéroatome
choisi parmi azote, oxygène et soufre ,

arylalkyle contenant de 6 à 10 atomes de carbone,
éventuellement interrompu par un hétéroatome
25 choisi parmi azote, oxygène et soufre ,

alkylaryle contenant de 6 à 10 atomes de carbone,
éventuellement interrompu par un hétéroatome
choisi parmi azote, oxygène et soufre ,

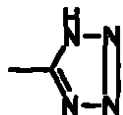
30 alkényle linéaire ou ramifié contenant de 2 à 6
atomes de carbone ,

les groupes $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$,
 $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$,
 $(CH_2)_nSR_B$, $(CH_2)_nC(S)R_B$, $(CH_2)_nC(S)OR_B$,
 $(CH_2)_nC(S)SR_B$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$,
5 $(CH_2)_nNR_CR_C(O)R_B$, $(CH_2)_nNR_DR_C(O)NR_DR_B$ ou
 $(CH_2)_nZ$, dans lesquels,

R_A , R_B , R_C , R_D et n sont tels que définis
précédemment ,

10 les groupes aryle, arylaklyle et alkylaryle définis
précédemment étant non substitués ou substitués au
niveau du groupement aryle par 1, 2 ou 3 groupes
choisis parmi

halogène, hydroxy, NO, NO₂, alkoxy contenant
de 1 à 4 atomes de carbone, $(CH_2)_nNR_BR_C$
15 $(CH_2)_nNC(O)R_B$, $(CH_2)_nHNSO_2R_B$, CO₂R_B, CF₃ et



dans lesquels R_B , R_C et n sont tels que
définis précédemment , et

20 X est S, O, N-CN ou N-OR_B dans lequel R_B est tel que
défini précédemment

ou les oxydes correspondants ou les dérivés
pharmaceutiquement acceptables

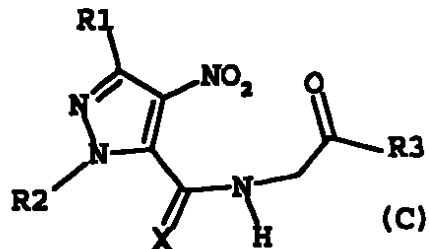
25

Les composés de l'invention possèdent des propriétés
inhibitrices de PDE4 et/ou de TNF α . Certains de ces
composés sont également des inhibiteurs sélectifs de sous-
types de PDE4. Les composés de l'invention peuvent être
30 utilisés dans le traitement d'affections incluant le

cancer, le syndrome d'immunodéficience acquise, l'ostéoarthrite, l'ostéoporose, la sclérose en plaques, l'anxiété, la dépression, la dermatite atopique, l'arthrite rhumatoïde, le choc septique, les maladies immunes incluant
 5 le lupus erythemateux dissimulé, le psoriasis, le rejet de greffe, , la rhinite allergique ainsi que les maladies impliquant la production de TNF et plus particulièrement dans le traitement d'affections inflammatoires de type asthme, broncho-pneumopathie chronique obstructive,
 10 ischémie reperfusion, hypertension pulmonaire, insuffisance cardiaque congestive, le syndrome de détresse respiratoire aigu, la maladie de Crohn et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

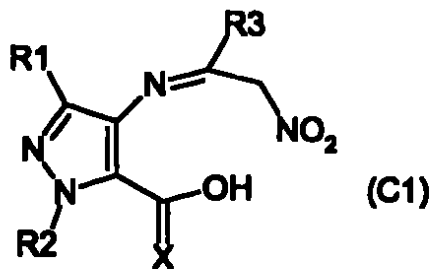
15 L'invention concerne également un procédé de synthèse d'un composé de formule générale I, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend

- 20 1) lorsque X est O ou S
 - la cyclisation d'un composé de formule générale (C)



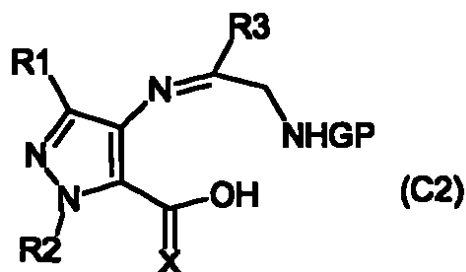
dans laquelle R1 R2, R3 et X ont la signification donnée précédemment, ou

- 25 la réduction puis la cyclisation d'un composé de formule générale (C1)

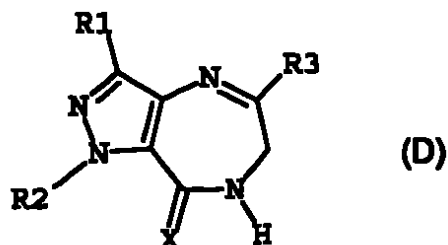


dans laquelle R1, R2, R3 et X ont la signification donnée précédemment, ou

- 5 - la déprotection et cyclisation d'un composé de formule générale (C2)



- dans laquelle R1, R2, R3 et X ont la signification donnée précédemment et GP est un groupe protecteur, pour obtenir
10 un composé de formule générale D,



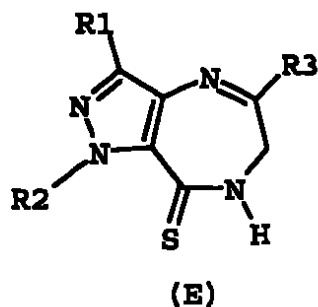
dans laquelle R1, R2, R3 et X ont les significations données précédemment ;

2) lorsque X est S

- 15 - la thionation d'un composé de formule générale (D), dans laquelle R1, R2 et R3 ont la signification donnée précédemment et X est O, pour obtenir un composé de formule I dans laquelle X est le soufre,

3) lorsque X est N-CN

- 20 - la réaction d'un composé de formule générale (E)

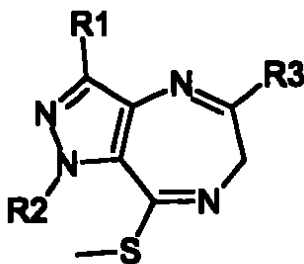


dans laquelle R1, R2 et R3 ont la signification donnée précédemment, avec soit

- a) $\text{Ph}_3\text{PSnN}=\text{C}=\text{NSnPPh}_3$, éthanol (J Med Chem , 35 , 12 , 1992 , 2327-2340) , ou
- b) chlorure de phosphoryle cyanamide, triéthylamine , ou
- c) cyanamide, acétonitrile (Chem Pharm Bull 42 , 12 , 1994 , 2475-2482) , ou
- d) cyanamide, triéthylamide, acétate de mercure, acétonitrile (Can J Chem , 63 , 1985 , 3089-3101) ,

pour obtenir un composé de formule I dans laquelle X est N-CN , ou encore

- 4) lorsque X est N-OR₃,
- la réaction d'un composé de formule générale



dans laquelle R1 R2 et R3 sont tels que définis précédemment, avec un composé de formule $\text{H}_2\text{N}-\text{OR}_3$, dans laquelle R₃ est tel que défini précédemment

- pour obtenir un composé de formule I dans laquelle X est N-OR₃

L'invention concerne également une composition pharmaceutique comprenant au moins un composé de formule générale I telle que définie précédemment, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable

L'invention concerne également l'utilisation d'une pyrazolo[4,3-e]diazépine substituée de formule générale I à titre de médicament

513

5 L'invention concerne également l'utilisation d'une pyrazolo[4,3-e]diazépine substituée de formule générale I pour préparer un médicament permettant de traiter des affections relevant d'une thérapie par un inhibiteur de phosphodiesterases 4

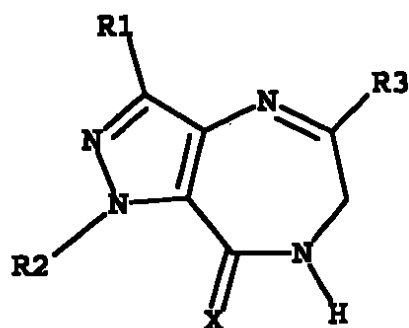
10

L'invention concerne également l'utilisation d'une pyrazolo[4,3-e]diazépine substituée de formule générale I pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des mammifères et particulièrement au traitement des humains, notamment un médicament destiné au traitement d'affections inflammatoires de type asthme, broncho-pneumopathie chronique obstructive, maladie de Crohn et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, et plus particulièrement destiné au traitement de l'asthme et de la broncho-pneumopathie chronique obstructive

20

Description détaillée de l'invention

La présente invention concerne donc les composés de formule générale I



I

25

dans lesquels X R1, R2 et R3 sont tels que définis précédemment

L invention concerne particulièrement les composés de formule générale I dans lesquels

5 R1 est un groupe alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 4 atomes de carbone

10 R2 est un groupe alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe $(CH_2)_nOH$ dans lequel n est un entier de 1 à 4 inclus ,

15 R3 est un groupe alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 4 atomes de carbone, cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone, aryle choisi parmi phényle et thiényle, non substitué ou substitué par un groupe choisi parmi halogène hydroxy, méthoxy, NH_2 CH_3 , et

20 X est S ou O

L invention concerne plus particulièrement les composés de formule générale I dans lesquels

25 R1 est un groupe alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 4 atomes de carbone ,

30 R2 est un groupe alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe $(CH_2)_nOH$ dans lequel n est un entier de 1 à 4 inclus

R3 est un groupe alkyle linéaire ou ramifié c ntenant de 1 à 4 at mes de carbone, cycloalkyle

contenant de 3 à 6 atomes de carbone, aryle choisi parmi phényle et thiényle, non substitué ou substitué par un groupe choisi parmi halogène, hydroxy, méthoxy NH_2 , CH_3 , et

5

X est S

Parmi les groupements définis ci-dessus les substituants suivants sont particulièrement préférés

10

Le groupe alkyle linéaire ou ramifié contient de 1 à 6 atomes de carbone et de préférence de 1 à 4 atomes. Des exemples de tels groupes sont, entre autres, méthyle, éthyle, n-propyle et isopropyle, tert-butyle, n-butyle et

15 iso-butyle

Le groupe alkényle linéaire ou ramifié contient de 2 à 6 atomes de carbone, de préférence 2 à 4 atomes de carbone. Des exemples comprennent éthylidène, propylidène,

20 butylidène

Le groupe alkylcycloalkyle comprend un groupement alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6, particulièrement de 1 à 4 atomes de carbone et un groupement cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone. Des exemples incluent méthylcyclopropyle, méthylcyclobutyle et méthylcyclohexyle

25

Le groupe cycloalkyle comprend de 3 à 6 atomes de carbone. Des exemples sont cyclopropyle, cyclopentyle et

30

cyclohexyle. Le groupe aryle est un groupe aromatique contenant de 5 à 10 atomes de carbone. Des exemples de tels groupes sont

phényle, benzyle, toluyle, naphtyle Ce groupe aryle peut éventuellement être interrompu par un hétéroatome choisi parmi azote, oxygène et soufre "Interrompu" signifie que l'hétéroatome peut remplacer un atome de carbone du cycle

5 Des exemples de tels groupes contenant un hétéroatome sont, entre autres, thiényle et pyridyle

Le terme alkylaryle correspond à un groupe contenant un groupe alkyle et un groupe aryle tels que définis ci-

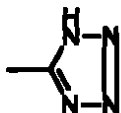
10 dessus, lié au reste de la molécule par le groupe alkyle

Le terme arylalkyle correspond à un groupe contenant un groupe alkyle et un groupe aryle tels que définis ci-

15 dessus, lié au reste de la molécule par le groupe aryle

Les groupes aryle alkylaryle et arylalkyle définis ci-dessus peuvent être non substitués ou substitués au niveau du groupement aryle par 1, 2 ou 3 groupes choisis parmi halogène, hydroxy, NO, NO₂, alkoxy contenant de 1 à 4

20 atomes de carbone (CH₂)_nNR_BR_C (CH₂)_nNC(O)R_B, (CH₂)_nHNSO₂R_B, CO₂R_B, CF₃ et



dans lesquels R_B, R_C et n sont tels que définis précédemment

25

Halogène comprend chlore brome, fluor, iode

Parmi les composés préférés de la présente invention, on retrouve les composés suivants

30

1-Ethyl-3-isopropyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,

5B

- 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-thione,
- 1-Ethyl-5-(4-méthoxy-phényl)-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,
- 5 5-(4-Bromo-phényl)-1-éthyl-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one
- 1-Ethyl-3-méthyl-5-naphthalen-2-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one
- 5-(3-Chloro-thiophen-2-yl)-1-éthyl-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,
- 10 3-(1-Ethyl-3-méthyl-8-oxo-1,6,7,8-tétrahydro-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-5-yl)-propanoate de méthyle,
- 5-(4-Chloro-phényl)-1-éthyl-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,
- 15 5-(4-Amino-phényl)-1-éthyl-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,
- 1-Ethyl-5-(4-fluoro-phényl)-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,
- 5-(3-Bromo-phényl)-1-éthyl-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,
- 20 3-Méthyl-5-phényl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,
- 1-(2-Hydroxy-éthyl)-3-méthyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one
- 25 1-Ethyl-3-méthyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-thione,
- 1-Ethyl-5-(3-méthoxy-phényl)-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,
- 5-(2-Amino-phényl)-1-éthyl-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,
- 30 1-Ethyl-5-(2-méthoxy-phényl)-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,

- 1-Ethyl-3-méthyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,
 5- (3-Amino-phényl) -1-éthyl-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,
 5 3-Méthyl-5-phényl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-thione,
 3-tert-Butyl-1-éthyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,
 3-tert-Butyl-1-éthyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-thione,
 10 5- (4-Amino-phényl) -3-tert-butyl-1-éthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,
 5- (4-Amino-phényl) -1-éthyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,
 15 1-Ethyl-5- (4-hydroxy-phényl) -3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one, et
 5- (4-Amino-phényl) -3-méthyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one
- 20 Parmi les composés particulièrement préférés de la présente invention, on retrouve les composés suivants
- 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,
 25 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-thione
 5- (4-Amino-phényl) -1-éthyl-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,
 1- (2-Hydroxy-éthyl) -3-méthyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one
 30 1-Ethyl-3-méthyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-thione,

516

1-Ethyl-3-méthyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-
pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,

5- (3-Amino-phényl) -1-éthyl-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-
pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,

5 3-tert-Butyl-1-éthyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-
pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,

3-tert-Butyl-1-éthyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-
pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-thione,

5- (4-Amino-phényl) -3-tert-butyl-1-éthyl-6,7-dihydro-
10 1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one,

5- (4-Amino-phényl) -1-éthyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-
pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one, et

1-Ethyl-5- (4-hydroxy-phényl) -3-méthyl-6,7-dihydro-1H-
pyrazolo [4,3-e][1,4]diazépin-8-one

15

Dérivés des composés de l'invention

Les composés utilisés dans l'invention incluent les
solvates, les hydrates, les sels pharmaceutiquement
acceptables, et les polymorphes (différentes structures
20 cristallines), des composés selon l'invention, qui sont
désignés comme étant des dérivés pharmaceutiquement
acceptables de ceux-ci

Les sels pharmaceutiquement acceptables incluent par
exemple acétate, benzènesulfonate, benzoate, bicarbonate,
25 bitartrate, bromure, calcium acétate, camsylate, carbonate,
chlorure, citrate, dichlorhydrate, édétate, édisylate,
estolate, ésylate, fumarate, gluceptate, gluconate,
glutamate, glycoloylarsanilate, hexylresorcinate
hydrabamine, bromhydrate, chlorhydrate, hydroxynaphthoate,
30 iodure, isethionate, lactate, lactobionate, malate,
maléate, mandélate, mésylate, méthylbromure, méthylnitrate,
méthylsulfate, mucate, napsylate, nitrate, pamoate
(embonate), pantothénate, phosphate/diphosphate

polygalacturonate, salicylate, stéarate, subacétate, succinate, sulfate, tannate tartrate, théoclate, triéthiodure, benzathine, chloroprocaine, choline, diéthanolamine, éthylènediamine, meglumine, procaine, aluminium, calcium lithium, magnésium potassium, sodium, et zinc (Voir aussi "Pharmaceutical salts" de Berge S M et al (1997) J. Pharm. Sci. 66 1-19, dont le contenu est incorporé à la présente par référence)

L'utilisation d'un prodrug d'un composé selon l'invention est aussi envisagée (Voir notamment Bundgaard et al , Acta Pharm. Suec., 1987, 24 233-246)

Des mélanges de composés sont aussi envisagés

Formulation galénique des composés de l'invention

Les composés de l'invention sont administrés sous forme de compositions appropriées à la nature et à l'importance de l'affection à traiter La posologie journalière chez l'homme est habituellement comprise entre 2 mg et 1 g de produit qui peut être absorbé en une ou plusieurs prises

Les compositions sont préparées par des méthodes courantes pour l'homme de l'art et comprennent de façon générale 0,5 à 60 % en poids de principe actif (composé de formule I) et 40 à 99,5 % en poids de véhicule pharmaceutique approprié

Les compositions de la présente invention sont donc préparées dans des formes compatibles avec la voie d'administration souhaitée A titre d'exemple, les formes pharmaceutiques suivantes peuvent être envisagées, bien que la liste fournie ci-dessous ne soit pas limitative

30 1) Formes pour administration par voie orale.

Comprimés, cachets, sachets de poudre pour suspension buvable, gélules, gélules gastro-résistantes formes à libération prolongée, émulsions, capsules ou gélules HPMR,

lyophilisats à faire fondre sous la langue, solutions buvables, suspensions et sachets de poudre pour solution buvable

- 5 Les poudres, comprimés, cachets ou formes encapsulées contiennent de préférence de 5% à 70% du principe actif. Des supports appropriés sont par exemple carbonate de magnésium, stéarate de magnésium, talc, lactose, sucre, pectine, dextrine, amidon, gomme d'adragante, méthylcellulose, carboxyméthylcellulose de sodium, cire à bas point de fusion, beurre de cacao, et autres.
- 10 Les comprimés, poudres, cachets et capsules peuvent être utilisés comme dosage unitaire pour une administration par voie orale.

15

Dans les poudres, le support est un solide finement divisé, qui est en mélange avec le composé de formule générale I finement divisé.

- Dans les comprimés, le composé actif est mélangé avec le support ayant les propriétés liantes requises en une quantité appropriée, puis le mélange est comprimé à la forme et à la taille requises.
- 20

- Les solutions aqueuses pour administration par voie orale peuvent être préparées par dissolution du principe actif et addition, si nécessaire, de colorants, d'agents de sapidité, d'arômes, stabilisants, agents épaississants, etc. A titre d'exemple, le principe actif peut être dispersé sous forme de poudre finement divisée dans de l'eau avec un matériau visqueux tel que gommes synthétiques, résines, méthylcellulose, carboxyméthylcellulose de sodium, et autres agents de suspension connus dans l'art de la galénique.
- 25
- 30

5 2) Formes pour administration par voie parentérale .

Voie intraveineuse .

Solutions aqueuses, solutions eau / co-solvant, solutions utilisant un ou des solubilisants, suspensions colloïdales, émulsions suspensions nanoparticulaires utilisables pour
10 l'injection de formes à libération prolongée, formes dispersées et liposomes

Des solutions stériles d'eau et/ou de propylèneglycol du principe actif peuvent être mentionnées comme exemples de
15 préparations liquides appropriées pour une administration par voie parentérale Les préparations liquides peuvent aussi être formulées sous forme de solution aqueuses de polyéthylèneglycol

20 Voie sous-cutanée / intramusculaire .

En plus des formes utilisables en voie intraveineuse qui sont également utilisables pour les voies sous-cutanées et intramusculaires d'autres types de formes telles que les suspensions, les formes dispersées, les gels à libération
25 prolongée ainsi que les implants à libération prolongée peuvent également être utilisés

3) Formes pour administration par voie topique .

Parmi les formes topiques les plus habituelles, on
30 distingue les crèmes, les gels (phases aqueuses gélifiées par des polymères) les patchs qui sont des pansements à coller directement sur la peau et qui peuvent être utilisés pour traiter des dermatoses sans pénétration percutanée de

la substance active, les sprays, les émulsions et les solutions

5 4) Formes pour administration par voie pulmonaire .

On distingue dans cette catégorie des formes de type solutions pour aérosols, poudres pour inhalateurs, et autres formes appropriées

10 5) Formes pour administration par voie nasale .

Il s'agit surtout ici de solutions pour gouttes

6) Formes pour administration par voie rectale .

On retiendra entre autres les suppositoires et les gels

15

Pour la préparation de suppositoires, une cire à bas point de fusion, telle qu'un mélange de glycérides d'acides gras et de beurre de cacao est dans un premier temps fondue, puis le principe actif est dispersé dans celle-ci, par exemple sous agitation mécanique. Le mélange homogène fondu est ensuite versé dans des moules de forme appropriée puis on laisse refroidir et solidifier

20

On peut également envisager l'utilisation de formes permettant l'administration de solutions ophtalmiques ou permettant l'administration du principe actif par voie vaginale

25

Une autre catégorie importante de forme pharmaceutique pouvant être utilisée dans le contexte de la présente invention concerne les formes permettant d'améliorer la solubilité du principe actif. A titre d'exemple, on peut envisager l'utilisation de solutions aqueuses de

30

29 cyclodextrine, et plus particulièrement des formes
comprenant l'hydroxypropyle beta cyclodextrine Une revue
détaillée de ce type de forme pharmaceutique est présentée
dans l'article paru sous la référence *Journal of*
5 *Pharmaceutical Sciences*, 1142-1169, 85 (11), 1996, et
incorporé par référence à la présente demande

Les différentes formes pharmaceutiques préconisées ci-haut
sont décrites de façon détaillée dans l'ouvrage « Pharmacie
10 galénique » de A LEHIR (Ed Masson, 1992 (6^{ème} édition)
incorporé par référence à la présente demande

Synthèse des composés de la présente invention

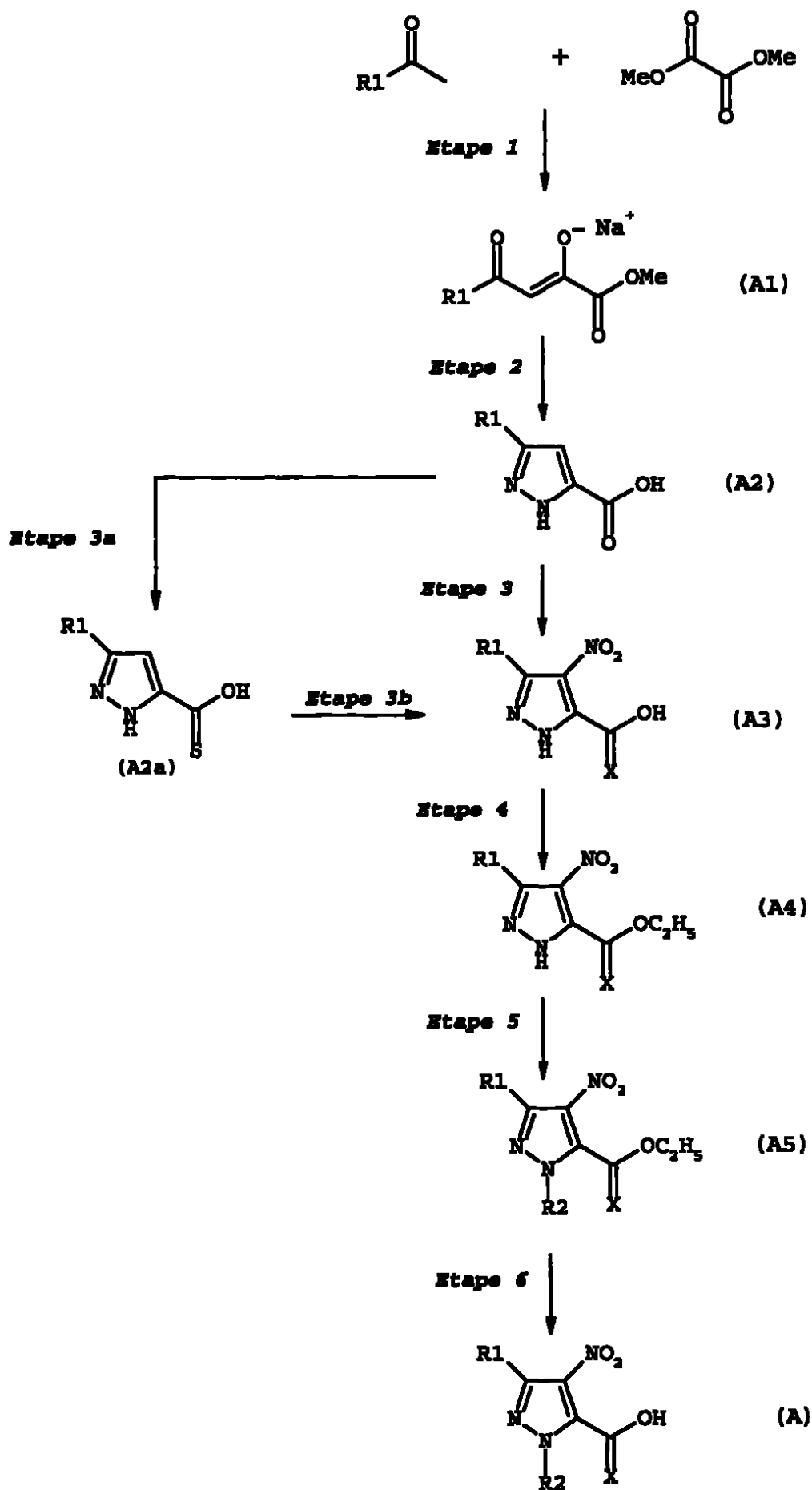
L'invention a aussi pour objet un procédé de préparati n
15 des composés selon l'invention, tel qu'illustré dans les
schémas réactionnels ci-après Les produit de départ s nt
disponibles dans le commerce ou peuvent être synthétisés
par des méthodes classiques

20 Schéma réactionnel 1

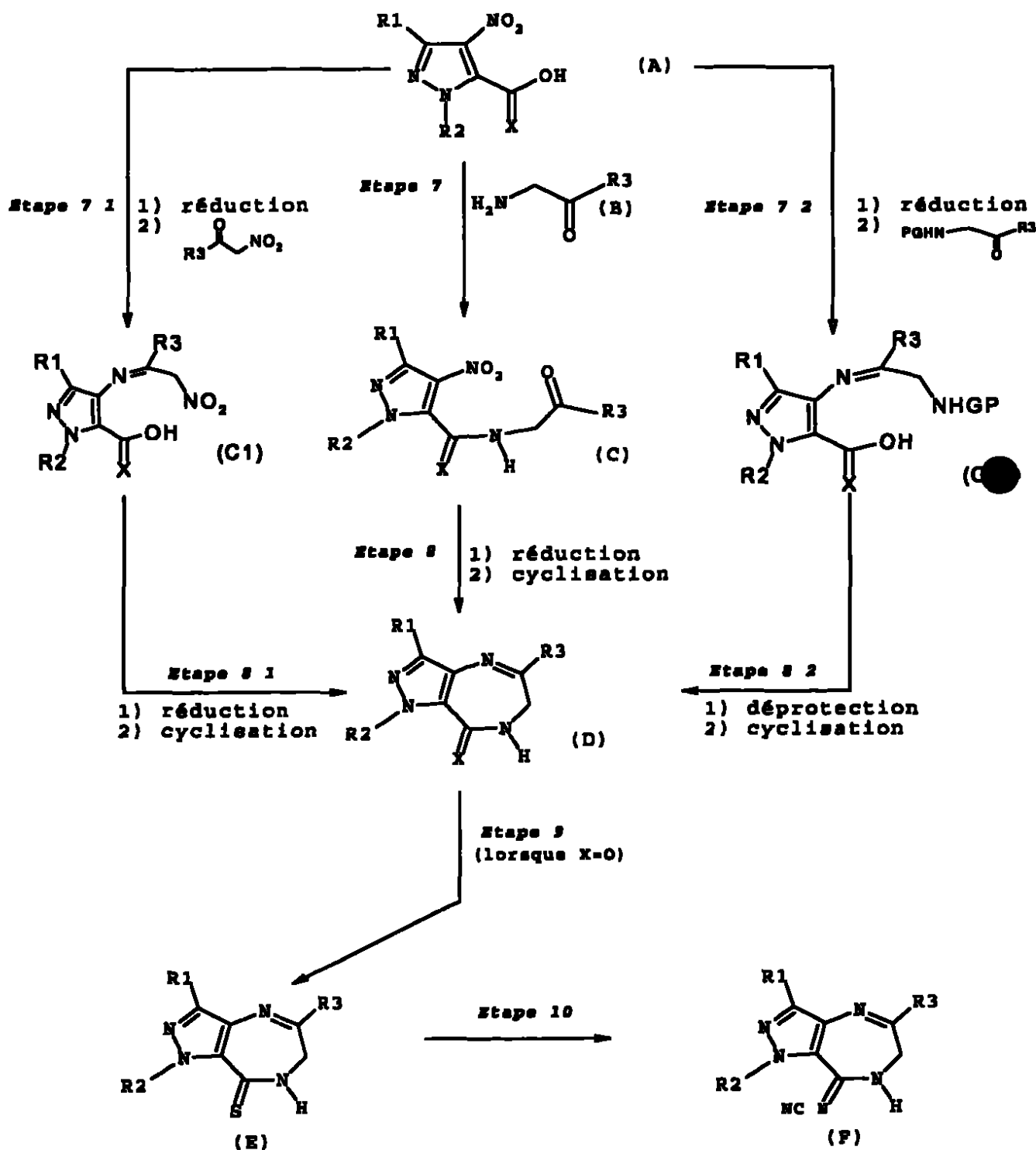
Dans la description qui suit, chacune des étapes du
schéma réactionnel est décrite de façon générale, puis,
exemplifiée dans certains cas en référence au composé 1-
éthyl-3-isopropyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4 3-
25 e][1,4]diazépin-8-one (R1 = isopropyl, R2 = éthyl, R3 =
phényl) Il est cependant clair que ce procédé s'applique
de la même façon aux autres composés, les produits de
départ étant choisis de façon appropriée (les éventuelles
fonctions réactives pouvant être protégées de faç n
30 classique)

519

Schéma réactionnel 1



(suite schéma réactionnel 1)

**Etape 1**

On fait réagir une R1-méthyl cétone dans laquelle R1 est un des substituants du composé de formule générale I 5 avec un diméthyloxalate en présence de sodium pour obtenir le composé de formule générale A1

A titre d'exemple, dissoudre par fractions 0,37g (0,0138mol) de sodium dans 40ml d'éthanol anhydre sous azote à température ambiante. Ajouter 1,86ml (13,6mmol) de diméthyloxalate dans 10ml d'éthanol anhydre. Ajouter 1,47ml (13,6mmol) d'isopropylméthylcétone. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation la nuit à température ambiante puis évaporé à sec. Le produit obtenu est isolé sous forme d'une poudre amorphe orange (composé A1 dans lequel R1 = isopropyle) m = 3,1g (100%)

10

MS (ES+) m/z = 185

Rf (CH₂Cl₂ / acétone 90/10) = 0,91Etape 2

On effectue ensuite une cyclisation du composé A1 par exemple avec l'hydrazine sulfate en présence de potasse pour obtenir un noyau pyrazole (A2) comprenant le substituant R1

A titre d'exemple, dissoudre 0,98g (14,8mmol) de potasse dans 7,5ml d'H₂O, refroidir le milieu réactionnel à 0°C. Ajouter 3,1g (14,8mmol) de composé A1 (R1 = isopropyle) par fractions, et laisser agiter 30 min à 0°C. Ajouter 1,94g (14,8mmol) d'hydrazine sulfate puis laisser agiter 45 min à 0°C. Après filtration le précipité est rincé avec un peu d'eau puis séché, pour obtenir 0,93g (13%) d'une poudre blanche (composé A2)

RMN ¹H (DMSO, 400MHz)

1,2ppm (6H,d), 2,95ppm (1H,m), 6,45ppm (1H,s), 12,3ppm (1H,m)

Etape 3a

30

L'étape 3a est une étape alternative à l'étape 9 décrite ci-dessous. Elle permet l'introduction d'un atome de soufre à la position du substituant X dès les premières

étapes de la synthèse Cette thir nati n est donc effectuée directement sur le composé A2 pour obtenir le composé A2a

Etapes 3 et 3b

5 Une nitration du noyau pyrazole du composé A2a ou A2 est ensuite effectuée, par exemple en faisant réagir un de ces derniers avec un nitrate tel le nitrate de sodium Le composé A3 est ainsi obtenu

Par exemple, dans un ballon, introduire 100ml d'H₂SO₄
10 concentré Refroidir à 0°C, ajouter 10,09g(0,065mol) du composé A2 (R1 = isopropyle)(0,065mol), puis ajouter 16,5g (0,195mol) de NaNO₃ Ramener à TA et laisser agiter 24 h Le milieu réactionnel est versé doucement sur 200ml d'H₂O glacée en refroidissant le ballon si nécessaire, laisser
15 agiter 30 min Filtrer le précipité, rincer avec H₂O Après séchage on obtient 4,25g (33%) d'une poudre blanche (composé A3 dans lequel R1 = isopropyle)

MS (ES-) m/z = 198

RMN ¹H (DMSO, 400MHz)

20 1 3ppm (6H,d), 3 5ppm (1H m), 13,9ppm (2H,m)

Etape 4

Dans cette étape, l'estérification du composé A3 est effectuée Ceci peut être obtenu en faisant réagir le
25 composé A3 avec l'éthanol en milieu acide Le composé A4 est ainsi obtenu

A titre d'exemple, dans un ballon, un mélange de 4,25 g du composé A3 (0,021mol), 24ml d'éthanol et 2 3ml d H₂SO₄ concentré est maintenu au reflux pendant 4,5 h Le milieu
30 réactionnel après évaporation est repris par CH₂Cl₂ et lavé à l'eau, la phase organique après séchage sur MgSO₄ est

filtrée puis concentrée à sec afin d'obtenir 4g (83%) de poudre (composé A4 dans lequel R1 = isopropyle)

MS (ES+) m/z = 228

Rf (CH₂Cl₂ / MeOH 95/5) = 0,52

5

Etape 5

On alkyle le pyrazole A4 en faisant réagir avec un composé de type R2-hal, dans lequel R2 est tel que défini pour le composé de formule générale I et hal est un halogène Le composé A5 est alors obtenu

10 A titre d'exemple, ajouter 2,77g (0,02mol) de K₂CO₃ sous courant d'azote à une solution de 4g (0,02mol) de composé A4 dans 40ml de DMF anhydre puis ajouter 1,76ml (0 022mol) d'iodoéthane Le milieu réactionnel est chauffé
15 à 60°C pendant 16,5 h Après filtration du précipité, le filtrat est repris par de l'éther éthylique (100ml), cette phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO₄ avant d'être filtrée puis concentrée à sec pour obtenir 4g d'un composé huileux

20 Ce produit brut est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice (gel de silice 60) en utilisant le gradient d'élution suivant de CH₂Cl₂ / heptane-50/50 à CH₂Cl₂ / heptane-80/20 pour conduire à 2,92g (57%) d'une huile jaune (composé A5 dans lequel R1 = isopropyle, R2 =
25 éthyle)

MS (ES+) m/z = 256

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz)

1,3ppm (6H,d), 1 35ppm (3H,t), 1,45ppm (3H,t), 3,45ppm (1H,m), 4,2ppm (2H,q), 4,45ppm (2H,q)

30

Etape 6

Au cours de cette étape, l'hydrolyse de la fonction ester est réalisée, par exemple en faisant réagir le composé A4 ou A5 avec de la soude Ceci permet d'obtenir le composé A

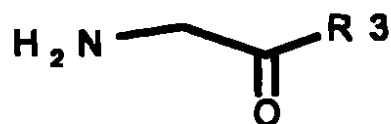
- 5 A titre d'exemple, dans un ballon, introduire 2 92g (0 011mol) du composé A5 dans 15ml de méthanol puis ajouter une solution de 0 68g (0 0165mol) de soude dans 15ml d'eau Laisser agiter à TA pendant 3 h Après évaporation du méthanol, le résidu est repris par CH₂Cl₂ auquel on ajoute
10 un volume identique d'eau, puis acidifié (sous agitation) avec de l'HCl concentré(36%) Après décantation la phase organique est séchée sur Na₂SO₄, concentrée à sec pour obtenir 2 3g d'une poudre blanche (92%) (composé A)

MS (ES-) m/z = 226

- 15 RMN ¹H (DMSO, 400MHz),
1 2ppm (6H,d) 1 35ppm (3H,t) 3 35ppm (1H,m), 4 15ppm (2H,q)

Etape 7

- 20 Au cours de cette étape, on fait réagir le composé A avec le composé B de formule générale



- 25 dans laquelle R3 est un des substituants du composé de formule générale I De façon préférée, un chlorhydrate du composé B est utilisé On obtient ainsi le composé de formule C

- A titre d'exemple, dissoudre 1g (4 mmol) de composé A
30 (R1 = isopropyle, R2 = éthyle) dans un mélange de 25 7ml de THF et 1 4ml de DMF puis ajouter sous az te 0 51g (4mmol)

622

de N-hydroxysuccinimide Refroidir le milieu réactionnel à 0°C afin d'ajouter par fractions 0.91g (4mmol) de dicyclohexyl carbodiimide Laisser agiter une nuit à TA Filtrer le précipité formé et évaporer à sec le filtrat , Au 5 résidu repris par 20ml de CH₂Cl₂, sont ajoutés sous azote 0.75g (4mmol) de chlorhydrate de 2-amino acétophénone, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C avant d'ajouter 0.61ml (4mmol) de triéthylamine, laisser agiter à TA 3 h Verser le milieu réactionnel sur H₂O, sous agitation Après 10 extraction du dichlorométhane, lavage à l'eau et séchage sur Na₂SO₄, la phase organique est évaporée à sec pour conduire à 1.3g (86%) de poudre blanche (composé C)

MS (ES+) m/z = 345

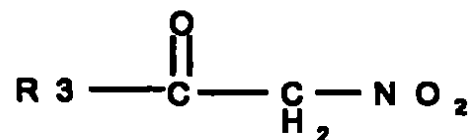
RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz),

15 1.35ppm (6H, d), 1.5ppm (3H, q), 3.55ppm (1H, m), 4.3ppm (2H, q), 5ppm (2H, d), 7.5ppm (2H, t), 7.65ppm (1H, d), 7.7ppm (1H, m), 8ppm (2H, d)

Note le composé H₂NCH₂C(O)R₃ est en fait sous la forme H₂NCH₂C(O)R₃R₃', où R₃' exprime la forme saline, 20 solvatée ou hydratée du composé

Etape 7.1 et obtention du composé C1

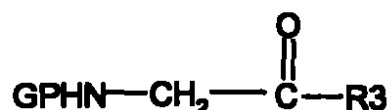
Il s'agit d'une étape alternative à l'étape 7 et à la synthèse du composé C On effectue une réduction de la 25 fonction amine du composé A, puis une réaction avec un composé ayant la formule générale suivante



dans laquelle R₃ est tel que défini précédemment, pour obtenir le composé C1

Etape 7.2 et obtention du composé C2

Il s agit d'une autre étape alternative à l'étape 7 et à la synthèse du composé C On effectue une réduction du composé A, puis une réaction avec un composé ayant la
5 formule générale suivante



dans laquelle R3 est tel que défini précédemment et GP est un groupement protecteur de type t-butyl carbamate
10 trifluoroacétamide ou acétamide, pour obtenir le composé C2

Etape 8

Au cours de cette étape, le composé C est cyclisé pour
15 obtenir le composé D

A titre d'exemple, dans un ballon introduire 1 3g (3 7 mmol) de composé C (R1 = isopropyle, R2 = éthyle, R3 = phényle) dans un mélange de 30ml d'éthanol et 7ml d'H₂O puis ajouter 2 2g (3 9 mmol) de fer et 0 5ml d'HCl conc
20 (36%) Le milieu réactionnel est chauffé au reflux 1h15 Le fer est éliminé par filtration Le filtrat est concentré à sec, le résidu repris par CH₂Cl₂ et lavé par deux fois avec 70ml d'H₂O puis par une solution de NaCl saturée, la phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée à sec
25 pour obtenir une poudre amorphe rouge (m=0 9g)

Ce brut est purifié par chromatographie éclair sur colonne de silice (gel de silice 60) en utilisant le gradient d'élution suivant CH₂Cl₂/acétone 98/2 à CH₂Cl₂/acétone 90/10

La poudre rose obtenue après évaporation est reprise par le minimum d'éther diéthylique, puis filtrée. Après séchage on isole 0,35g (32%) de poudre beige (composé D).

MS (ES+) $m/z = 297$

5 Pf = 157 °C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz),

1 4ppm (6H,d), 1 5ppm (3H,t) 3 35ppm (1H,m), 4 1ppm (2H,d), 4 55ppm (2H,q), 6 25ppm (1H,m), 7 45ppm (3H,m), 8ppm (2H,m)

10

Etape 8.1

L'étape 8.1 est une étape alternative à l'étape 8. Ici, le composé C1 est cyclisé pour obtenir le composé D.

15 Etape 8.2

Il s'agit d'une deuxième étape alternative à l'étape 8 dans laquelle on effectue la déprotection, puis la cyclisation du composé C2 pour obtenir le composé D.

20 Etape 9

L'étape 9 n'est utilisée que lorsque l'on souhaite obtenir un composé de formule I dans laquelle X est S. Les composés de ce type sont obtenus en faisant réagir le composé D, dans lequel X est O, avec un réactif approprié, qui permet d'en effectuer la thionation. A titre d'exemple, le réactif de Lawesson peut être utilisé. Un composé de formule E est alors obtenu.

A titre d'exemple solubiliser 0,2g (0,67mmol) de composé D (R_1 = isopropyle, R_2 = éthyle, R_3 = phényle) dans 7ml de toluène sur tamis, ajouter sous azote 0,54 g (1,34 mmol) de réactif de Lawesson. Chauffer au reflux 16,5 h. Le milieu réactionnel est ramené à TA, ajouter alors 2ml d'HCl 5% puis 25ml de méthanol et 25ml de cyclohexane, agiter.

puis filtrer le précipité, décanté les deux phases
Evaporer la phase de méthanol Le résidu est repris par de
l'acétate d'éthyle, et lavé à l'eau, la phase organique est
séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée

5 Le brut est purifié par chromatographie éclair sur
colonne de silice (gel de silice 60) (cyclohexane/acétate
d'éthyle 80/20) Après évaporation, on obtient 0,15g (75%)
d'une poudre jaune (composé E)

MS (ES+) $m/z = 313$

10 Pf = 164°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 400MHz)

1,4ppm (6H,d), 1,5ppm (3H,t), 3,3ppm (1H,m), 4,2ppm
(2H,m), 4,8ppm (2H,q), 7,45ppm (3H,m), 8ppm (2H,d), 8,3ppm
(1H,m)

15

Etape 10

L'étape 10 est utilisée lorsque l'on souhaite obtenir un
composé de formule I dans laquelle X est N-CN Les composés
de ce type sont obtenus en faisant réagir le composé E avec
20 le bis-triphényl étain carbodiimide Un composé de formule
F est alors obtenu

Schéma réactionnel 2

Il s'agit d'une méthode alternative de synthèse des
25 composés formule générale I dans laquelle X est O ou S
Cette méthode alternative est illustrée dans le schéma ci-
dessous

624

Schéma réactionnel 2

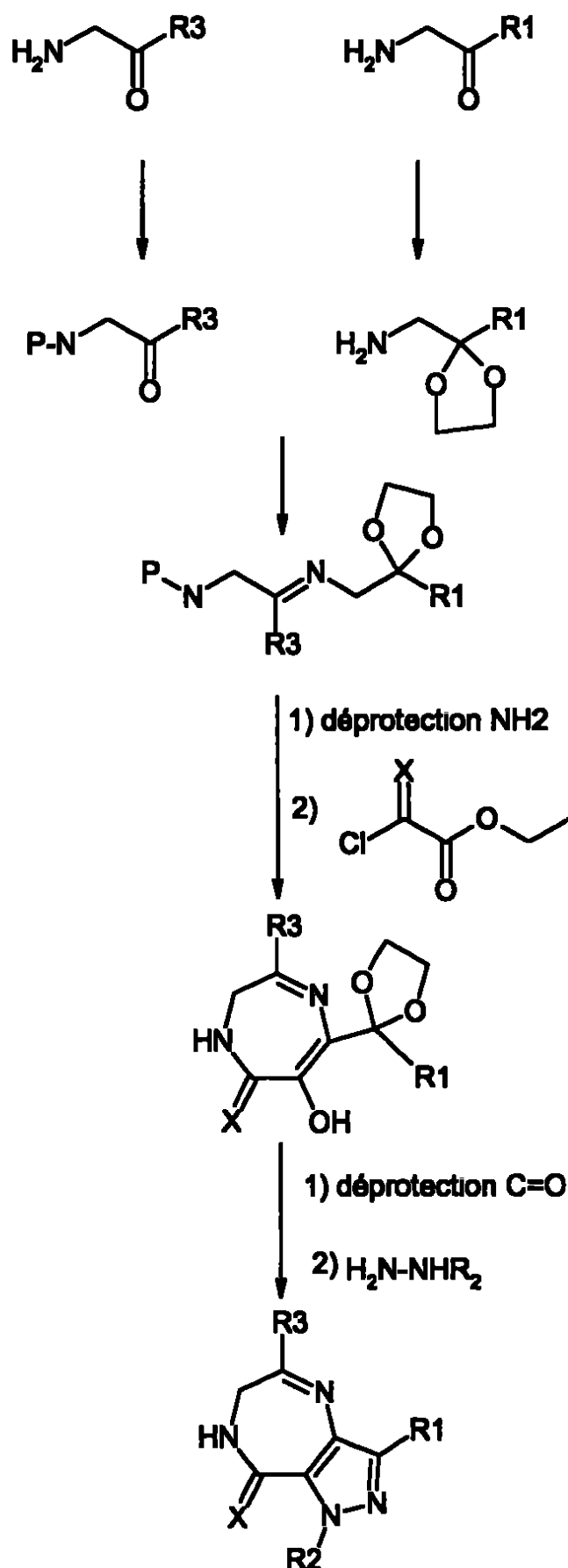


Schéma réactionnel 3

Il s'agit d'une autre méthode de synthèse de composés de formule générale I dans laquelle X est O ou S. Cette méthode est sommairement illustrée dans le schéma présenté ci-dessous. Une description plus détaillée de cette synthèse est présentée dans le brevet US 5,272,147, dont le contenu est incorporé par référence à la présente demande.

Schéma réactionnel 3

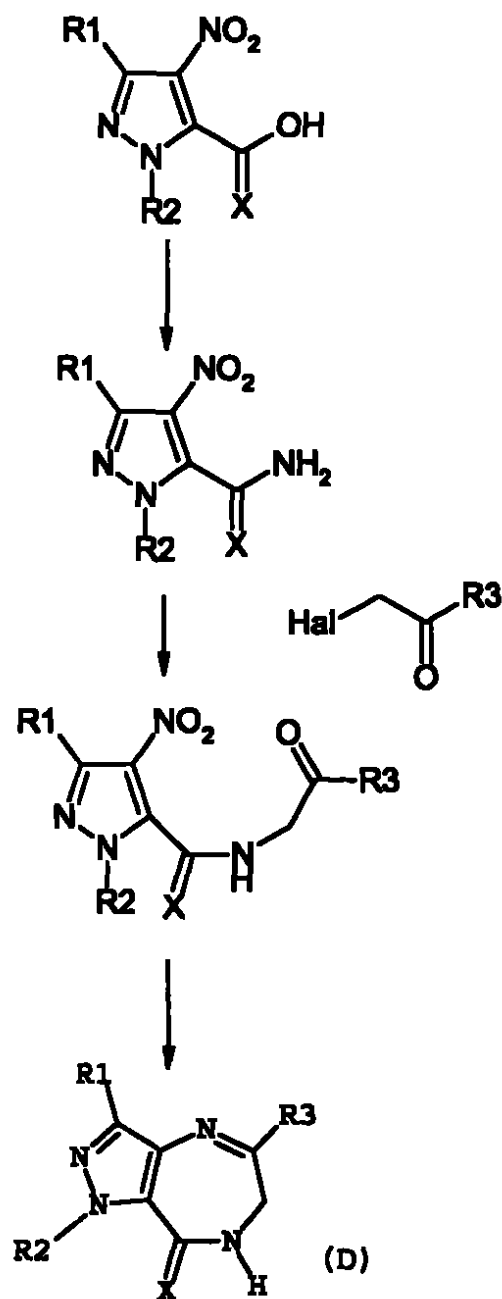
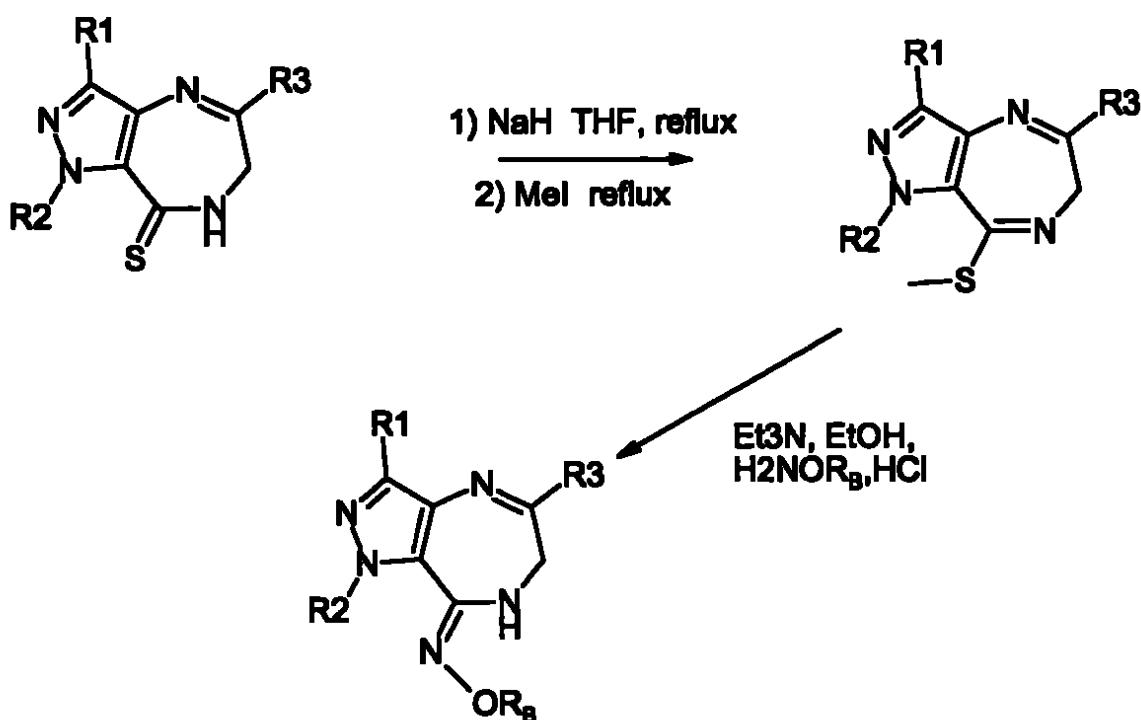


Schéma réactionnel 4

Le schéma ci-dessous illustre une voie de synthèse possible des composés de formule générale I dans lesquels X esty N-OR₈. Des détails supplémentaires concernant ce type de synthèse sont fournis dans J Med Chem , 1999, 42, 2909-2919, incorporé par référence à la présente demande

Schéma réactionnel 4

10 EXEMPLESEXEMPLE 1

1-Ethyl-5-(4-méthoxy-phényl)-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one

(R₁ = méthyle, R₂ = éthyle, R₃ = 4-méthoxy-phényle)

15 Étape 7 (Schéma réactionnel 1)

0,5g (2,5mmol) d'acide 2-éthyl-5-méthyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylique (voir J Med Chem 16, 1973, 1346-1354 u USP 3,700 657) sont mis en réaction avec 0,5g

du chl rhydrate de la 2-amino-4'-méthoxy-acét phénone, pour donner 0,78g (90%) d'un amide de type C (voir schéma réactionnel 1) dans laquelle R1, R2 et R3 sont tels que définis dans cet exemple

5 Pf 151°C

Analyse calculée pour $C_{16}H_{18}N_4O_5$

C, 55,49, H, 5,24, N, 16 11, O, 23,10

trouvée C 55,45, H 5,44, N, 16,09 O, 22,9

Étape 8 (Schéma réactionnel 1).

10 0,6g (1,73mmol) de l'amide C sont mis au reflux avec 1,04g de fer et 0,173ml d'HCl 36% dans un mélange éthanol/eau pour donner 0 35 g (70%) du produit D (voir schéma) attendu

Pf 178°C

15 MS (ES⁺) m/z = 299

RMN ^1H (CDCl₃, 400 MHz),

7,8 ppm (2H, d), 6,9 ppm (2H, d), 6 ppm (1H, t), 4,5 ppm (2H, q), 4,2 ppm (2H d), 3,8 ppm (3H, s), 2,4 ppm (3H, s), 1,45 ppm (3H t)

20

EXEMPLE 2

5-(4-Bromo-phényl)-1-éthyl-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one

(R1 = méthyle, R2 = éthyle, R3 = 4-bromo-phényle)

25 Étape 7 (Schéma réactionnel 1).

0,5g (2,5mmol) d'acide 2-éthyl-5-méthyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylique sont mis en réaction avec 0,51g du chlorhydrate de la 2-amino-4'-bromoacétophénone pour donner 0,57g (60%) d'un amide de type C (voir schéma réactionnel 1) dans lequel R1, R2 et R3 sont tels que définis dans cet exemple

Pf 184°C,

RMN ^1H (CDCl₃ 400 MHz)

8,0 ppm (1H, s), 7,8 ppm (2H, d), 7,6 ppm (2H, d), 4,9 ppm (2H, s), 4,3 ppm (2H, q), 2,5 ppm (3H, s), 1,5 ppm (3H, t)

Analyse calculée pour $C_{15}H_{15}BrN_4O_4$

5 C, 45,59, H, 3,83, Br, 20,22, N, 14,18, O, 16,19

trouvée C 45,42, H, 3,74, Br, 19,99, N, 14,11, O 16,22

Étape 8 (Schéma réactionnel 1).

0,475g (1,2mmol) de l'amide C sont mis au reflux avec
10 0,721g de fer et 0,12 ml d'HCl 36 % dans un mélange éthanol/eau pour donner 0 25g (60%) du produit D (voir schéma) attendu

Pf 223°C

MS (ES⁺) m/z = 348

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

7,8 ppm (2H, d), 7,5 ppm (2H, d), 6,2 ppm (1H, s), 4,5 ppm (2H q), 4,0 ppm (2H s), 2,3 ppm (3H, s) 1,4 ppm (3H, t)

20 **EXEMPLE 3**

5-(4-Bromo-phényl)-1-éthyl-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one

(R1 = méthyle, R2 = éthyle, R3 = naphthyle)

Étape 7 (Schéma réactionnel 1).

25 0,45g (2,25mmol) d'acide 2-éthyl-5-méthyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylique sont mis en réaction avec 0,5g du chlorure de 2-amino-1-naphthalen-2-yl-éthanone pour donner 0,588g (75%) d'un amide de type C (voir schéma réactionnel 1) dans lequel R1, R2 et R3 sont tels que définis dans cet
30 exemple

Rf (cyclohexane/AcOEt 5/5) = 0,25

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

8,6 ppm (1H, t), 8,0 ppm (7H, m), 5 15 ppm (2H, d),
4,4 ppm (2H, q), 2 6 ppm (3H, s), 1,5 ppm (3H t)

Étape 8 (Schéma réactionnel 1).

0,58g (1,58mmol) de l'amide C sont mis au reflux avec
5 0,948g de fer et 0,158ml d'HCl 36 % dans un mélange
éthanol/eau pour donner 0,32g (79%) du produit D (voir
schéma réactionnel 1) attendu

Pf 193°C

MS (ES⁺) m/z = 319

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

8,2 ppm (2H, m), 7,8 ppm (3H, m), 7,5 ppm (2H, m), 6,4
ppm (1H, t), 4,5 ppm (2H, q), 4,2 ppm (2H, d), 2,4 ppm (3H,
s), 1,45 ppm (3H, t)

15 **EXEMPLE 4**

5-(3-Chloro-thiophen-2-yl)-1-éthyl-3-méthyl-6,7-
dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one
(R1 = méthyle, R2 = éthyle, R3 = chlorothiényle)

Étape 7 (Schéma réactionnel 1).

20 0 235g (1 18mmol) d'acide 2-éthyl-5-méthyl-4-nitro-2H-
pyrazole-3-carboxylique sont mis en réaction avec 0 5g du
chlorhydrate de la 2-amino-1-(3-chloro-thiophen-2-yl)-
ethanone pour donner 0,32g (76%) d'un amide de type C (voir
schéma réactionnel 1) dans lequel R1, R2 et R3 sont tels
25 que définis dans cet exemple

Rf (cyclohexane/AcOEt 5/5) = 0 53

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

7,9 ppm (1H, m), 7,7 ppm (1H, d) 7,1 ppm (1H, d), 5 0
ppm (2H, d), 4,45 ppm (2H q), 2,6 ppm (3H, s), 1,5 ppm
30 (3H, t)

Étape 8 (Schéma réactionnel 1).

0,31g (0,87mmol) de l'amide C sont mis au reflux avec
0 52g de fer et 0,087ml d'HCl 36% dans un mélange

éthanol/eau pour donner 0,135g (50%) du produit D (voir schéma réactionnel 1) attendu

Pf 213°C

MS (ES⁺) m/z = 309

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

7,4 ppm (1H, d), 6,9 ppm (1H, d), 6,1 ppm (1H, t),
4,55 ppm (2H, q), 4,3 ppm (2H, d), 2,4 ppm (3H, s), 1,45
ppm (3H, t)

10 EXEMPLE 5

3-(1-Éthyl-3-méthyl-8-oxo-1,6 7 8-tétrahydro-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-5yl)-propanoate de méthyle ~

(R1 = méthyle, R2 = éthyle, R3 = propanoate de méthyle)

Étape 7 (Schéma réactionnel 1).

15 0,44g (2 21mmol) d'acide 2-éthyl-5-méthyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylique sont mis en réaction avec 0,41g (1 éq) du chlorhydrate du 5-amino-4-oxo pentanoate de méthyle pour donner 0,63g (87%) d'une amide de type C (voir schéma réactionnel 1) dans laquelle R1, R2 et R3 sont tels que
20 définis dans cet exemple

Rf (CH₂Cl₂/méthanol 95/5) = 0,48

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

7,7 ppm (1H, m), 4 4 ppm (2H d) 4 3 ppm (2H, q), 3,7
ppm (3H, s), 2,85 ppm (2H, dd), 2,7 ppm (2H, dd), 2,5 ppm
25 (3H, s), 1,5 ppm (3H, t)

Étape 8 (Schéma réactionnel 1).

0,6g (1,83mmol) de l'amide C sont mis au reflux avec 1,1g de fer et 0,18ml d HCl 36% dans un mélange éthanol/eau pour donner 0,42g (83%) du produit D (voir schéma
30 réactionnel 1) attendu

Pf 68°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

6,7 ppm (1H, t), 4,5 ppm (2H q) 3,8 ppm (3H, s),
3,55 ppm (2H, d) 2,85 ppm (2H, t), 2,7 ppm (2H, t), 2,2
ppm (3H, s), 1,45 ppm (3H, t)

5 **EXEMPLE 6**

5-(4-Chloro-phényl)-1-éthyl-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-
pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one

R1 = méthyle, R2 = éthyle, R3 = 4-chloro-phényle

Étape 7 (Schéma réactionnel 1).

10 0,5g (2,5mmol) d'acide 2-éthyl-5-méthyl-4-nitro-2H-
pyrazole-3-carboxylique sont mis en réaction avec 0,517g (1
éq) du chlorhydrate de la 2-amino-4'-chloroacétophénone
pour donner 0,5g (57%) d'un amide de type C (voir schéma)
dans lequel R1 R2 et R3 sont tels que définis dans cet
15 exemple

Rf (cyclohexane/AcOEt 5/5) = 0,55

RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz),

8,0 ppm (3H d), 7,5 ppm (2H, d), 4,95 ppm (2H, d),
20 4,35 ppm (2H, q), 2,5 ppm (3H, s), 1,5 ppm (3H, t)

Étape 8 (Schéma réactionnel 1).

0,45g (1,28mmol) de l'amide C sont mis au reflux avec
0,77g de fer et 0,128ml d'HCl 36% dans un mélange
éthanol/eau pour donner 0,27g (70%) du produit D (voir
25 schéma) attendu

Pf 215°C

MS (ES⁺) m/z = 303

RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz),

7,9 ppm (2H, d), 7,5 ppm (2H, d), 6 ppm (1H, t), 4,5
30 ppm (2H, q), 4 1 ppm (2H, d) 2,4 ppm (3H, s), 1,45 ppm
(3H, t)

547

528

EXEMPLE 7

5-(4-Amino-phényl)-1-éthyl-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one

5 (R1 = méthyle, R2 = éthyle, R3 = 4-amino-phényle)

Étape 7 (Schéma réactionnel 1).

0,5g (2,5mmol) d'acide 2-éthyl-5-méthyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylique sont mis en réaction avec 0,540g (1éq) du chlorhydrate de la 2-amino-4'-nitroacétophénone
 10 pour donner 0,45g (50%) d'un amide de type C (voir schéma) dans lequel R1, R2 et R3 sont tels que définis dans cet exemple

Rf(AcOEt) = 0,9

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

15 8,4 ppm (2H, d), 8,2 ppm (2H, d), 8,0 ppm (1H, m), 5,0 ppm (2H, d), 4 4 ppm (2H, q), 2,5 ppm (3H, s), 1,5 ppm (3H, t)

Étape 8 (Schéma réactionnel 1).

0,38g (1,05mmol) de l'amide C sont mis au reflux avec
 20 0,63g de fer et 0,105ml d'HCl 36% dans un mélange éthanol/eau pour donner 0 12g (40%) du produit D (voir schéma) attendu

Pf 212°C

MS (ES⁺) m/z = 284

25 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz),

8,2 ppm (1H, t) 7,8 ppm (2H, d), 6,6 ppm (2H, d) 5 8 ppm (2H, s), 4,5 ppm (2H, q), 3,9 ppm (2H d) 2,3 ppm (3H, s), 1,45 ppm (3H t)

30 **EXEMPLE 8**

1-Ethyl-5-(4-fluoro-phényl)-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one

(R1 = méthyle, R2 = éthyle R3 = 4-fluorophényle)

Étape 7 (Schéma réactionnel 1).

0,1g (0,53mmol) d'acide 2-éthyl-5-méthyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylique sont mis en réaction avec 0,1g du chlorhydrate de la 2-amino-4'-fluoroacétophénone pour
 5 donner 0,17g (96%) d'un amide de type C (voir schéma) dans lequel R1, R2 et R3 sont tels que définis dans cet exemple

Rf(cyclohexane/AcOEt 5/5) = 0,45

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz)

8,0 ppm (2H, m), 7,9 ppm (1H, m), 7 15 ppm (2H, m),
 10 4,95 ppm (2H, d), 4,3 ppm (2H, q), 2,5 ppm (3H, s), 1,5 ppm (3H, t)

Étape 8 (Schéma réactionnel 1).

0,16g (0,48mmol) de l'amide C sont mis au reflux avec 0,287g de fer et 0,048ml d'HCl 36% dans un mélange
 15 éthanol/eau pour donner 0,08g (58%) du produit D (voir schéma) attendu

Pf 174°C

MS (ES^+) m/z = 287

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz),

20 8,0 ppm (2H m) 7 15 ppm (2H, m) 6,7 ppm (1H, t),
 4,5 ppm (2H, q), 4 1 ppm (2H, d), 2,4 ppm (3H, s), 1,5 ppm (3H, t)

EXEMPLE 9

25 5-(3-Bromo-phényl)-1-éthyl-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one

(R1 = méthyle, R2 = éthyle R3 = 3-bromophényle)

Étape 7 (Schéma réactionnel 1).

0,08g (0,4mmol) d'acide 2-éthyl-5-méthyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylique sont mis en réaction avec 0,1g
 30 (16g) du chlorhydrate de la 2-amino-3'-bromoacétophénone pour donner 0,16g (100%) d'un amide de type C (voir schéma)

dans lequel R1, R2 et R3 sont tels que définis dans cet exemple

529

Rf (CH₂Cl₂/MeOH 98/2) = 0,29

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

8,15 ppm (1H, s), 7,9 ppm (2H, m), 7,8 ppm (1H, m),
7,4 ppm (1H, m), 5,0 ppm (2H, d), 4,3 ppm (2H, q), 2,6 ppm
(3H, s), 1,5 ppm (3H, t)

Étape 8 (Schéma réactionnel 1).

10 0,16g (0,4mmol) de 1 amide C sont mis au reflux avec
0,24g de fer et 0,04ml d'HCl 36% dans un mélange
éthanol/eau pour donner 0,06g (43%) du produit D (voir
schéma) attendu

Pf 173°C

15 MS (ES⁺) m/z = 348

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

8,1 ppm (1H, m), 7,9 ppm (1H, m), 7,6 ppm (1H, m), 7,4
ppm (1H, m), 7,25 ppm (1H, s), 6,3 ppm (1H, t), 4,6 ppm
(2H, q), 4,1 ppm (2H, d), 2,4 ppm (3H, s), 1,5 ppm (3H, t)

20

EXEMPLE 10

3-Méthyl-5-phényl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-
pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one

(R1 = méthyle, R2 = propyle, R3 = phényle)

25 Étape 7 (Schéma réactionnel 1).

0,37g (1,6mmol) d'acide 5-méthyl-4-nitro-2-propyl-2H-
pyrazole-3-carboxylique sont mis en réaction avec 0,28g
(1,6mmol) du chlorhydrate de la 2-aminoacétophénone pour
donner 0,54g (96%) d'un amide de type C (voir schéma) dans
30 lequel R1, R2 et R3 sont tels que définis dans cet exemple

Rf (CH₂Cl₂/Acétone 90/10) = 0,7

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

8 ppm (2H, d), 7,85 ppm (1H, t), 7,65 ppm (1H, m), 7,55 ppm (2H, m), 5 ppm (2H, d), 4,25 ppm (2H, t), 2,55 ppm (3H, s), 1,9 ppm (2H, m), 0,9 ppm (3H t)

Étape 8 (Schéma réactionnel 1).

5 0,138g (0,42mmol) de l'amide C sont mis à reflux avec 0,28g de fer et 0,05ml d'HCl 36% dans un mélange éthanol/eau pour donner 0,072g (61%) du produit D (voir schéma) attendu

Pf 171°C

10 MS, (ES⁺) m/z = 283

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

8 ppm (2H, d), 7,55 ppm (3H, m), 6,65 ppm (1H,t), 4,5 ppm (2H t), 4,15 ppm (2H d), 2,4 ppm (3H s), 1,9 ppm (2H, m), 0,9 ppm (3H, t)

15

EXEMPLE 11

1-(2-Hydroxy-éthyl)-3-méthyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one

(R1 = méthyle, R2 = 2-hydroxy-éthyle, R3 = phényle)

20 Étape 5 (Schéma réactionnel 1).

6,3g (33,8mmol) d'un pyrazole de type A4 dans lequel R1 est un méthyle voir J O C (1956) 21 833-835 Gazz Chim Ital (1945) 75 : 121-131) sont mis en réaction avec 8,48g (40,5mmol) de 2-(2-bromoéthoxy)tétrahydro-2H-pyrane (commercial) pour donner 3,44g (31%) d'un pyrazole A5 (voir schéma) dans lequel R1 et R2 sont tels que définis dans cet exemple

Rf (CH₂Cl₂/acétone 95/5) = 0,47

RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz),

30 4,55-4,35 ppm (5H, m), 4 ppm (1H, m), 3,7-3,4 ppm (3H, m) 2,5 ppm (3H, s) 1,8-1,55 ppm (6H, m), 1,5 ppm (3H, t)

Étape 6 (Schéma réactionnel 1).

530

1,1g (3,4mmol) du pyrazole A5 sont mis en réaction avec 0,2g (5,1mmol) de soude dans un mélange de méthanol et d'eau pour donner 0,97g (95%) d'un pyrazole de type A (voir schéma)

5 Rf (CH₂Cl₂/MeOH 80/20) = 0,26

RMN ¹H (CDCl₃ 400 MHz),

7,9 ppm (1H, COOH), 4,7-4,5 ppm (3H, m), 4 ppm (1H, m), 3,8-3,45 ppm (3H, m), 2,5 ppm 3H, s), 1,9-1,4 ppm (6H, m)

10 Étape 7 (Schéma réactionnel 1).

0,9g (3mmol) d'acide 2-(2-hydroxy-éthyle)-5-méthyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylique sont mis en réaction avec 0,52g (3mmol) du chlorhydrate de la 2-aminoacétophénone pour donner 1,43g (100%,brut) d'un amide de type C (voir schéma) dans lequel R1, R2 et R3 sont tels que définis dans cet exemple

Rf (CH₂Cl₂/Acétone 90/10) = 0,51

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

8,3 ppm (1H, CONH), 8 ppm (2H, m), 7,6 ppm (1H, m),
20 7,5 ppm (2H, m), 4,7 ppm (1H, m),
4,5 ppm (2H, t), 4 1 ppm (1H, m), 3,85 ppm (1H, m),
3,7-3 4 ppm (2H, m), 2 55 ppm (3H, s), 1,9-1,4 ppm (6H, m)

Étape 8 (Schéma réactionnel 1).

25 1,4g (3mmol) de l'amide C sont mis à reflux avec 1,8g de fer et 0,31ml d'HCl 36% dans un mélange éthanol et d'eau pour donner 0,09g (11%) du produit D (voir schéma) attendu

Pf 75°C

MS , (ES⁺), m/z = 285

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

8 ppm (2H, m) 7 55 ppm (3H, m), 7,05 ppm (1H, t), 4,65 ppm (2H, t), 4,15 ppm (2H, d), 4 ppm (2H, m), 3,9 ppm (1H, OH), 2,4 ppm (3H, s),

5 **EXEMPLE 12**

1-Ethyl-3-méthyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1 4]diazépin-8-thione

(R1 = méthyle, R2 = éthyle, R3 = phényle)

Étape 9 (Schéma réactionnel 1).

10 0,2g (0,74mmol) d'une pyrazolodiazépine de type D (voir schéma) dans laquelle R1, R2 et R3 sont tels que définis dans cet exemple, sont mis à reflux du toluène avec 0,6g (2éq) de réactif de Lawesson pour donner 188mg (89%) du produit E (voir schéma) attendu

15 Pf 203,5°C

MS (ES⁺), m/z 285

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

8 ppm (2H, m), 7,8 ppm (1H, t), 7 5 ppm (3H, m), 4,8 ppm (2H, q), 4,25 ppm (2H, d), 2,5 ppm (3H, s), 1,6 ppm

20 (3H, t)

EXEMPLE 13

1-Ethyl-5-(3-méthoxy-phényl)-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1 4]diazépin-8-one

25 (R1 = méthyle, R2 = éthyle, R3 = 3-méthoxy-phényle)

Étape 7 (Schéma réactionnel 1).

0,5g (2 51mmol) d'acide 2-éthyl-5-méthyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylique sont mis en réaction avec 0,28 g (1 6 mmol) du chlorhydrate de la 2-amino-3'-méthoxy-acétophénone pour donner 0,8g (92%) d'un amide de type C (voir schéma) dans lequel R1, R2 et R3 sont tels que définis dans cet exemple

Rf (CH₂Cl₂/MeOH 90/10) = 0,87

54

531

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz),

7,95 ppm (1H, CONH), 7,55 ppm (1H, m), 7,5 ppm (1H, m), 7,4 ppm (1H, m), 7,2 ppm (1H, m), 5 ppm (2H, d), 4,35 ppm (2H, q), 3,9 ppm (3H, s), 2,55 ppm (3H, s), 1,5 ppm (3H, t)

Étape 8

0,792g (2,29mmol) de l'amide C sont mis à reflux avec 1,37g de fer et 0,23ml d'HCl 36% dans un mélange éthanol/eau pour donner 0,312g (46%) du produit D (voir schéma) attendu

Pf 120°C

MS (ES^+), m/z = 299

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz),

7,6-7,3 ppm (3H, m), 7 ppm (1H, m), 6,9 ppm (1H, CONH), 4,6 ppm (2H, q), 4,1 ppm (2H, d), 3,9 ppm (3H, s), 2,4 ppm (3H, s), 1,5 ppm (3H, t)

EXEMPLE 14

5-(2-Amino-phényl)-1-éthyl-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one
(R1 = méthyle, R2 = éthyle, R3 = 2-amino-phényle)

Étape 7 (Schéma réactionnel 1).

1,11g (5,56mmol) d'acide 2-éthyl-5-méthyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylique sont mis en réaction avec 0,5g (67% en poids) du chlorhydrate de la 2-amino-2'-nitroacétophénone pour donner 0,246g (44%) d'un amide de type C (voir schéma) dans lequel R1, R2 et R3 sont tels que définis dans cet exemple, (R3' = 2-nitro-phényle)

Rf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 90/10) = 0,87

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz),

9,3 ppm (1H, CONH), 8,2 ppm (1H, m), 7,8 ppm (1H, m), 7,6-7,5 ppm (2H, m), 4,6 ppm (2H, d), 4,1 ppm (2H, q), 2,5 ppm (3H, s), 1,4 ppm (3H, t)

Étape 8 (Schéma réactionnel 1).

0,237g (0,66mmol) de l'amide C sont mis à reflux avec 0,4g de fer et 0,07ml d'HCl 36% dans un mélange éthanol/eau pour donner 0,08g (43%) du produit D (voir schéma) attendu

5 Pf 156°C
MS (ES⁺), m/z 284
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),
7,5 ppm (1H, m), 7,2 ppm (1H, m), 6,8-6,5 ppm (5H, m),
4, 6 ppm (2H, q), 4,15 ppm (2H, d), 2,4 ppm (3H, s), 1,5
10 ppm (3H, t)

EXEMPLE 15

1-Ethyl-5-(2-méthoxy-phényl)-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one

15 (R1 = méthyle, R2 = éthyle, R3 = 2-méthoxy-phényle)

Étape 7 (Schéma réactionnel 1).

0,24g (1,22mmol) d'acide 2-éthyl-5-méthyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylique sont mis en réaction avec 0,245g (1,22mmol) du chlorhydrate de la 2-amino-2'-méthoxyoacétophénone pour donner 0 197g (47%) d'un amide de type C (voir schéma) dans lequel R1, R2 et R3 sont tels que définis dans cet exemple

Rf (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) = 0 8
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),
25 8 ppm (1H m), 7,9 ppm (1H, CONH), 7 55 ppm (1H, m)
7, 05 ppm (2H, m), 4 95 ppm (2H, d), 4,35 ppm (2H q), 4
ppm (3H, s), 2,55 ppm (3H s), 1,5 ppm (3H t)

Étape 8 (Schéma réactionnel 1).

0,19g (0 55mmol) de l'amide C sont mis à reflux avec
30 0,33g de fer et 0,055ml d'HCl 36% dans un mélange éthanol/eau pour donner 0,07g (43%) du produit D (voir schéma) attendu

Pf 214°C

532

MS (ES⁺), m/z 299

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

7,75 ppm (1H, m), 7,4 ppm (1H, m), 7,1 ppm (1H, m), 7
ppm (1H, m), 6,45 ppm (1H, CONH), 4,6 ppm (2H, q), 4 ppm
5 (2H, d), 3,9 ppm (3H, s), 2,4 ppm (3H, s), 1,5 ppm (3H, t)

Exemple 16

1-Ethyl-3-isopropyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-
e][1,4]diazépin-8-one

10 (R1 = isopropyle, R2 = éthyle, R3 = phenyle)

Etape 1 (Schéma réactionnel 1)

Dissoudre par fractions 0,37g (13,8mmol) de sodium dans
40ml d'éthanol anhydre sous azote à température ambiante
15 Ajouter 1,86ml (13,6mmol) de diéthylloxalate dans 10ml
d'éthanol anhydre. Ajouter 1,47ml (13,6mmol)
d'isopropylméthylcétone. Le mélange réactionnel est laissé
sous agitation la nuit à température ambiante puis évaporé
à sec pour conduire à 3,1g (100%) d'une poudre amorphe
20 orange (composé A1)

MS (ES⁺) m/z = 185

Rf (CH₂Cl₂ / acétone 90/10) = 0,91

Etape 2

Dissoudre 0,98g (0,0148mol) de potasse dans 7,5ml d'H₂O,
25 refroidir le milieu réactionnel à 0°C. Ajouter 3,1g
(14,8mmol) de composé A1 par fractions, et laisser agiter
30 min à 0°C. Ajouter 1,94g (14,8mmol) d'hydrazine
sulfate puis laisser agiter 45min à 0°C. Après filtration
le précipité est rincé avec un peu d'eau puis séché, pour
30 donner 0,93g (13%) d'une poudre blanche (composé A2)

RMN ¹H (DMSO, 400MHz),

1,2ppm (6H, d), 2,95ppm (1H, m), 6,45ppm (1H, s),
12,3ppm (1H, m)

Etape 3

Dans un ballon, introduire 100ml d' H_2SO_4 concentré, refroidir à 0°C , ajouter 10 09g du composé A2 (6 5mmol), puis ajouter 16 5g (195mmol) de NaNO_3 . Ramener à TA et
 5 laisser agiter 24 h. Le milieu réactionnel est versé doucement sur 200ml d'eau glacée, laisser agiter 30 min. Filtrer le précipité, rincer avec H_2O pour conduire à 4 25g (33%) d'une poudre blanche (composé A3)

MS (ES-) m/z = 198

10 RMN ^1H (DMSO 400MHz),

1 3ppm (6H,d), 3 5ppm (1H,m), 13 9ppm (2H,m)

Etape 4

Porter au reflux un mélange de 4 25g du composé A3 (21mmol), 24ml d'éthanol et 2 3ml d' H_2SO_4 concentré pendant
 15 4h30. Evaporer, puis reprendre le résidu par CH_2Cl_2 et laver à l'eau. Sécher sur MgSO_4 , filtrer puis évaporer à sec afin d'obtenir 4g (83%) de poudre (composé A4)

MS (ES+) m/z = 228

Rf (CH_2Cl_2 / MeOH 95/5) = 0 52

20 Etape 5

Ajouter 2 77g (20 mmol) de K_2CO_3 sous courant d'azote à une solution de 4g (20 mmol) de composé A4 dans 40 ml de DMF anhydre, puis ajouter 1 76ml (22 mmol) d'iodoéthane. Le milieu réactionnel est chauffé à 60°C pendant 16h30
 25 Filtrer le précipité, reprendre le filtrat dans de l'éther éthylique (100ml), laver à l'eau, sécher sur MgSO_4 et évaporer à sec pour obtenir 4g d'un composé huileux

Purifier par chromatographie éclair sur colonne de silice (gel de silice 60) (gradient CH_2Cl_2 / heptane 50/50 à
 30 80/20) pour conduire à 2 92g (57%) d'une huile jaune (composé A5)

MS (ES+) m/z = 256

RMN ^1H (CDCl_3 400MHz)

546

533

1 3ppm (6H,d) , 1 35ppm (3H,t) , 1 45ppm (3H,t) ,
3 45ppm (1H,m) , 4 2ppm (2H,q) , 4 45ppm (2H,q)

Etape 6

Dissoudre 2 92g (11mmol) du composé A5 dans 15ml de
5 méthanol puis ajouter une solution de 0 68g (0 0165mol) de
soude dans 15ml d'eau Laisser agiter à TA pendant 3 h
Après évaporation du méthanol, reprendre le résidu par
CH₂Cl₂, ajouter un volume identique d'eau, puis de l'acide
chlorhydrique concentré (36%) jusqu'à pH acide sous
10 agitation Sécher la phase organique sur Na₂SO₄, concentrer
à sec pour obtenir 2 3g (92%) d'une poudre blanche (composé
A)

MS (ES+) m/z = 226

RMN ¹H (DMSO, 400MHz),

15 1 2ppm (6H,d) , 1 35ppm (3H,t) , 3 35ppm (1H,m) ,
4 15ppm (2H,q)

Etape 7

Dissoudre 1g (4mmol) de composé A dans un mélange de 25 7ml
de THF et 1 4ml de DMF puis ajouter sous azote 0 51g
20 (4mmol) de N-hydroxysuccinimide Refroidir le milieu
réactionnel à 0°C et ajouter 0 91g (4mmol) de dicyclohexyl
carbodiimide Laisser agiter une nuit à TA Filtrer le
précipité formé et évaporer à sec le filtrat Reprendre le
résidu dans 20ml de CH₂Cl₂ Ajouter sous azote 0 75g (4mmol)
25 de chlorhydrate de 2-aminoacetophénone, le milieu
réactionnel est refroidi à 0°C avant d'ajouter 0 61ml
(4mmol) de triéthylamine Laisser agiter à TA 3 h Laver la
phase organique à l'eau, sécher sur Na₂SO₄ et évaporer à sec
pour obtenir 1 3g (86%) d'une poudre blanche (composé C)

30 MS (ES+) m/z = 345

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHZ),

1 35ppm (6H ,d) , 1 5ppm (3H,q) , 3 55ppm (1H,m) ,
 4 3ppm (2H,q) , 5ppm (2H,d) , 7 5ppm (2H,t) , 7 65ppm
 (1H,d) , 7 7ppm (1H,m) , 8ppm (2H,d)

Etape 8

5 Dans un ballon, introduire 1 3g (3 7mmol) de composé C dans
 un mélange de 30ml d'éthanol et 7ml d'H₂O puis ajouter 2 2g
 (39mmol) de fer et 0 5ml d'HCl concentré (36%) Porter au
 reflux pendant 1h15 Filtrer et concentrer le filtrat à
 sec Reprendre le résidu dans du CH₂Cl₂ et laver à l'eau,
 10 puis avec une solution de NaCl saturée , sécher la phase
 organique sur Na₂SO₄, filtrer et évaporer à sec pour obtenir
 une poudre amorphe rouge (m=0 9g)

Purifier par chromatographie éclair sur colonne d
 silice (gel de silice 60) (gradient CH₂Cl₂/Acétone 98/2 à
 15 CH₂Cl₂/Acétone 90/10)

Laver la poudre rose obtenue avec un minimum d'éther
 diéthylique pour obtenir 0 35g (32%) de poudre beige
 (composé D)

MS (ES+) m/z = 297

20 Pf = 157 2°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz),

1 4ppm (6H d) , 1 5ppm (3H,t) 3 35ppm (1H,m) ,
 4 1ppm (2H,d) 4 55ppm (2H,q) , 6 25ppm (1H,m) , 7 45ppm
 (3H,m) , 8ppm (2H,m)

25

EXEMPLE 17

3-tert-Butyl-1-éthyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-
 pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one

(R1 = tert-butyle, R2 = éthyle R3 = phényle)

30 Etape 4 (Schéma réactionnel 1).

9g (46mmol) de 5-tert-Butyl-2H-pyrazole-3-carboxylate
 d'éthyle et 11,61g de NaNO₃ sont mis en réaction dans 90 ml
 de H₂SO₄ c ncentré pour obtenir 4,5g (41%, poudre blanche)

53A

d'un composé de type A4 (voir schéma) dans lequel R1 est tel que défini dans cet exemple

MS (ES-) $m/z = 240$

Rf (CH₂Cl₂/acétone 90/10) = 0,54

5 Étape 5.

4,8g (19,8mmol) du composé A4 sont mis en réaction avec 1,74ml (22mmol) d'iodoéthane pour obtenir 4g d'un composé de type A5 (voir schéma) dans lequel R1 et R2 sont tels que définis dans cet exemple, (huile jaune, 75%)

10 MS (ES+) $m/z = 270$

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

1,35 ppm (12H,m) 1,4 ppm (3H,t), 4,35 ppm (4H,q)

Étape 6.

15 4g (14,8mmol) du composé A5 sont mis en réaction avec 0,89g (22mmol) de soude dissoute dans un mélange méthanol/eau, pour obtenir 3,2g d'un composé de type A (voir schéma) dans lequel R1 et R2 sont tels que définis dans cet exemple, (poudre blanche, 89%)

MS (ES-) $m/z = 240$ [M-H]

20 RMN ¹H (DMSO, 400 MHz),

1,05 ppm (9H,s) 1,1 ppm (3H,t), 4,05 ppm (2H,q), 14,4 ppm (1H,m)

Étape 7.

25 1g (4,1mmol) du composé A est mis en réaction avec 0,7g de chlorhydrate de 2-amino-acétophénone, pour obtenir 1,3g d'un composé de type C (voir schéma) dans lequel R1, R2 et R3 sont tels que définis dans cet exemple, (poudre rose, Rdt = 88%)

MS (ES+) $m/z = 359$

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

1,45 ppm (9H,s), 1,5 ppm (3H,t) 4,2 ppm (2H,q), 4,95 ppm (2H,d), 7,4 ppm (1H,m) 7,55 ppm (2H,m) 7,65 ppm (1H,t), 8 ppm (2H,d)

Étape 8 .

1,3g (3,6mmol) du composé C sont mis au reflux avec 0,5ml d'HCl et 2,16g de fer dans un mélange éthanol/eau, pour obtenir 0,2g de poudre blanche (18%)

5 MS (ES+) m/z = 311

Pf = 160°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

1,5 ppm (12H m) 4,1 ppm (2H,d), 4,55 ppm (2H,q), 6,7 ppm (1H,m), 7,45 ppm (3H,m), 8 ppm (2H,d)

10

EXEMPLE 18

3-Méthyl-5-phényl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-thione

(R1 = méthyle, R2 = propyle, R3 = phényle)

15 **Étape 9 (Schéma réactionnel 1).**

Faire réagir 0,57g (2 mmol) du composé de l'exemple 10 avec 1,6g (4mmol) de réactif de Lawesson dans 15 ml de toluène anhydre afin d'obtenir 0,58g (97%) d'un composé de type E dans lequel R1, R2 et R3 sont tels que définis dans cet exemple

20

MS, (ES+), m/z = 299

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

0,9 ppm (3H t), 1,95 ppm (2H,m), 2,4 ppm (3H,s), 4,2 ppm (2H,m), 4,75 ppm (2H,t), 7,4 ppm (3H,m), 7,95 ppm (2H,d), 8,65 ppm (1H,m)

25

Pf = 156 °C

EXEMPLE 19

1-Ethyl-3-méthyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one

30

(R1 = méthyle, R2 = éthyle, R3 = 4-méthyl-phényle)

Étape 7 (Schéma réactionnel 1).

0,31g (1,56mmol) d'acide 2-éthyl-5-méthyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylique sont mis en réaction avec 0,29g (1,56mmol) du chlorhydrate de la 2-amino-4-méthyl-acétophénone pour donner 0,5g (98%) d'un amide de type C 5 (voir schéma) dans lequel R1, R2 et R3 sont tels que définis dans cet exemple

Rf (CH₂Cl₂/MeOH 90/10) = 0 85

RMN ¹H(CDCl₃, 400 MHz)

10 7,9 ppm (3H, m), 7,3 ppm (2H, m), 4,95 ppm (2H, d), 4,35 ppm (2H, q), 2,55 ppm (3H, s), 2 45 ppm (3H, s), 1,5 ppm (3H, t)

Étape 8 .

0,5g (1,51mmol) de l'amide C sont mis à reflux avec 15 0,94g de fer et 0,17ml d'HCl 36% dans un mélange éthanol/eau pour donner 0,15g (34%) du produit D (voir schéma) attendu

Pf 185°C

MS , (ES⁺), m/z 283

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

7,9 ppm (2H d), 7,25 ppm (2H, d), 6,5 ppm (1H, CONH), 4, 6 ppm (2H, q), 4,1 ppm (2H, d), 2,4 ppm (6H, s), 1,5 ppm (3H, t)

25 EXEMPLE 20

5-(3-Amino-phényl)-1-éthyl-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one

(R1 = méthyle, R2 = éthyle, R3 = 3-amino-phényle)

Étape 7 (Schéma réactionnel 1).

30 0,92g (4,62mmol) d'acide 2-éthyl-5-méthyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylique sont mis en réaction avec 1g (4 62mmol) du chlorhydrate de la 2-amino-3'-nitro-acétophénone pour donner 1,3g (78%) d'un amide de type C

(voir schéma) dans lequel R1, R2 et R3 sont tels que définis dans cet exemple

Rf (CH₂Cl₂/MeOH 90/10) = 0,89

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

5 9,1 ppm (1H, CONH), 8,8 ppm (1H, s), 8,4 ppm (1H, m)
8,5 ppm (1H, m), 7,8 ppm (1H, m), 4,95 ppm (2H, d), 4,3 ppm
(2H, q), 2,5 ppm (3H, s), 1,5 ppm (3H, t)

Étape 8.

1,3g (3 6mmol) de l'amide C sont mis à reflux avec
10 2,15g de fer et 0,38ml d'HCl 36% dans un mélange
éthanol/eau pour donner 0,34g (34%) du produit D (voir
schéma) attendu

Pf 80°C

MS (ES⁺), m/z = 284

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

7,35 ppm (1H, m) 7,2 ppm (2H, m) 6,8 ppm (2H, m), 4,
6 ppm (2H, q), 4,05 ppm (2H, d), 3,8 ppm (2H, NH₂), 2,4 ppm
(3H, s), 1,5 ppm (3H, t)

20 **EXEMPLE 21**

3-tert-Butyl-1-éthyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-
pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-thione

(R1 = tert-butyle, R2 = éthyle, R3 = phényle)

Étape 9 (Schéma réactionnel 1).

25 0,37g (2,2mmol) de 3-tert-butyl-1-éthyl-5-phényl-6,7-
dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one sont mis en
réaction avec 0,96g (4,4mmol) de réactif de Lawesson, afin
d'obtenir 0,25g d'une poudre jaune (66%)

MS (ES⁺) m/z = 327

30 Pf = 230°C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

1,45 ppm (9H, s) 1,5 ppm (3H, m), 4,2 ppm (2H, m) 4,8
ppm (2H, q), 7,45 ppm (3H, m), 8 ppm (2H, d), 8,55 ppm (1H, m)

536

Exemple 22

1-Ethyl-3-isopropyl-5-phényl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-thione

5 (R1 = isopropyle , R2 = éthyle R3 = phényle)

Solubiliser 0 2g (0 67mmol) du composé obtenu à l'exemple 23 dans 7ml de toluène, ajouter sous azote 0 54g (1 34mmol) de réactif de Lawesson Chauffer au reflux 16h30 Le milieu réactionnel est ramené à TA Ajouter alors 2ml d'HCl 5% puis 25ml de méthanol et 25ml de cyclohexane agiter puis filtrer le précipité Décanter les deux phases et évaporer la phase méthanol Le résidu est repris par de l'acétate d'éthyle, et lavé à l'eau , la phase organique est séchée sur Na₂SO₄, filtrée et évaporée

15 Purifier par chromatographie éclair sur colonne de silice (gel de silice 60 , cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20) pour conduire à 0 15g d une poudre jaune (75%) (composé E)

MS (ES+) m/z = 313

Pf = 164°C

20 RMN ¹H (CDCl₃ 400MHz)

1 4ppm (6H,d) , 1 5ppm (3H,t) , 3 3ppm (1H,m) , 4 2ppm (2H,m) , 4 8ppm (2H,q) , 7 45ppm (3H,m) , 8ppm (2H,d) , 8 3ppm (1H,m)

Exemple 23

5-(4-Amino-phényl)-3-tert-butyl-1-éthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one

(R1 = tert-butyle , R2 = éthyle , R3 = 4-amino-phényle)

Etape 7 (Schéma réactionnel 1)

30 1 2g (4 9mmol) du composé A (acide 5-tert-butyl-2-ethyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylique) sont mis en réaction avec 1 06g du chlorhydrate de la 2-amino-4'-nitro-acétophénone, p ur btenir 1 15g (58%) du composé C (poudre jaune)

(R3 = 4-nitrophenyl)

MS (ES-) m/z = 402

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

1 4ppm (9H, s) , 1 5ppm (3H, t) , 4 25ppm (2H, q) ,
5 4 95ppm (2H, d) , 7 4ppm (1H, m) , 8 15ppm (2H, d) ,
8 35ppm (2H, d)

Etape 8

Chauffer au reflux 1 15g (2 8mmol) du composé C avec 0 5ml
d'HCl et 1 7g de fer dans un mélange éthanol/eau, pour
10 obtenir 0 43g (48%) du composé D attendu (poudre jaune)

MS (ES+) m/z = 326

Pf = 189 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz),

1 45ppm (12H, m) , 3 95ppm (2H, s) , 4 05ppm (2H, d) ,
15 4 5ppm(2H, q) , 6 2ppm (1H, m) , 6 65ppm (2H, d) , 7 8ppm
(2H, d)

EXEMPLE 24

5-(4-Amino-phényle)-1-éthyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-
20 pyrazolo[4,3-e][1 4]diazépin-8-one

(R1 = isopropyle , R2 = éthyle , R3 = 4-amino-phényle)

Etape 7 (Schéma réactionnel 1)

1 3g (4 9mmol) du composé A (acide 2-éthyl-5-
isopropyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylique) sont mis en
25 réaction avec 1 23g du chlorhydrate de la 2-amino-4'-nitro-
acétophénone pour obtenir 2g (90%) du composé C (poudre
jaune)

(R3 = 4-Nitro-phényle)

MS (ES-) m/z = 388

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz),

1 3ppm (9H s) , 1 5ppm (3H, t) , 3 55ppm (1H, q) ,
4 3ppm (2H q) , 5ppm (2H d) , 7 8ppm (1H, m) , 8 15ppm
(2H, d) , 8 4ppm(2H d)

537

Etape 8

2g (5 mmol) du composé C sont mis au reflux avec 0 5ml d'HCl et 3 07g de fer dans un mélange éthanol/eau, pour obtenir 0 5g (31%) du composé D (poudre jaune)

5 MS (ES+) m/z = 312

Pf = 191 °C

RMN ¹H (DMSO, 400MHz),

1 15ppm (6H, m) , 1 25ppm(3H, m) 3 05ppm (1H, q) ,
3 8ppm (2H, d) , 4 3ppm(2H q) , 5 65ppm(2H, m) , 6 5ppm
10 (2H, d) , 7 6ppm (2H, d) , 8ppm (1H, m)

Exemple 25

1-Ethyl-5-(4-hydroxy-phényl)-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo [4,3-e][1,4]diazépin-8-one

15 (R1 = méthyle , R2 = éthyle , R3 = 4-hydroxy-phényle)

17ml d'une solution molaire de BBr₃ dans le dichlorométhane, sont ajoutées goutte à goutte à une solution de 0 2g de 1-éthyl-5-(4-méthoxy-phényl)-3-méthyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one dans 84ml de
20 dichlorométhane

Le milieu réactionnel est alors porté à reflux 6 heures

Revenir à TA, neutraliser par une solution de bicarbonate de sodium Sécher la phase organique et évaporer

25 Purifier par chromatographie sur silice (gel de silice 60), (gradient CH₂Cl₂, CH₂Cl₂/acétone 90/10, CH₂Cl₂/Acétone 80/20) Evaporer pour conduire à 0 103g du composé F sous forme d'une poudre beige (54%)

Rf (CH₂Cl₂/MeOH 90/10) = 0 25

30 RMN ¹H (DMSO, 400MHz),

9 5ppm(1H, OH) , 7 9ppm (2H m) , 7 8ppm (1H, CONH) ,
6 9ppm (2H, m) , 4 5ppm (2H, q) 4ppm (2H, d) , 2 4ppm
(3H, s) , 1 5ppm (3H, t)

MS (ES+) m/z = 285

Pf = 250°C

EXEMPLE 26

5 5-(4-Amino-phényl)-3-méthyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazépin-8-one

(R1 = méthyle, R2 = propyle, R3 = 4-amino-phényle)

Etape 7 (Schéma réactionnel 1).

1 5g (7mmoles) de l'acide 5-méthyl-4-nitro-2-propyl-
10 2H-pyrazole-3-carboxylique (A) sont mis en réaction avec
1 52g (7mmoles) du chlorhydrate de la 2-amino-4'-nitro-acétophénone pour donner 2 5g (95%) de l'amide C

Rf (cyclohexane/acétate d'éthyle 5/5) = 0.5

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz),

15 8.4ppm (2H, d), 8.2ppm (2H, d), 8ppm (1H, m), 5ppm
(2H, d), 4.25ppm (2H, t), 2.55ppm (3H, s), 1.9ppm (2H
m), 0.95ppm (3H, t)

Etape 8.

2 5g (6.7mmoles) de l'amide C sont mis à reflux avec
20 4.1g de fer et 0.83ml d'HCl 36% dans un mélange éthanol/eau
pour donner 0.75g (40%) du produit D attendu

Pf 225°C

MS (ES+), m/z = 298

RMN ¹H (CDCl₃, 400MHz),

25 7.9ppm (1H, m), 7.8ppm (2H, d), 6.7ppm (2H, d), 4.9ppm
(2H, s), 4.45ppm (2H, t), 4ppm (2H, d), 2.35ppm (3H, s),
1.85ppm (2H, m), 0.9ppm (3H, t)

EVALUATION DE L'ACTIVITE BIOLOGIQUE DES COMPOSES DE LA
PRESENTE INVENTION

Evaluation de l'activité in vitro des composés des exemples

5

La capacité des composés de formule (I) de l'invention à inhiber les phosphodiesterases des nucléotides cycliques est évaluée par la mesure de leur CI_{50} (concentration nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité enzymatique) Dans le cas
10 des PDE4, cette valeur est comparée à la CI_{50} du rolipram, inhibiteur de référence des PDE4

Les phosphodiesterases de type 4 sont obtenus à partir d'une préparation cytosolique extraite d'une lignée cellulaire d'origine humaine U937 selon la méthode adaptée
15 de T J Torphy et al , 1992, J Pharm Exp Ther 263 1195-1205

Les autres types de phosphodiesterases sont obtenus lors d'une purification partielle par FPLC sur colonne Mono Q (anion exchange column) selon une méthode adaptée de Lavan
20 B E , Lakey T , Houslay M D Biochemical Pharmacology, 1989, 38(22), 4123-4136 ,et de Silver P J et al , 1988, Eur J Pharmacol 150 85-94, soit , à partir de lignées cellulaires d'origine humaine pour PDE 1 (lignée monocyttaire TPH1) et PDE5 (lignée issue d'un adénocarcinome
25 MCF7) , soit à partir d'aorte de chien pour PDE 3, soit, pour la PDE3A humaine à partir d'un clonage de gènes dans des cellules d'insectes SF21 dans baculovirus, selon la méthode adaptée de Luckow V A and al , 1991 in Recombinant DNA Technology&Applications ,eds Prokop,
30 Bajpai,R K &Ho,C S , pp97-152

La mesure de l'activité enzymatique des différents types de PDE, et en particulier des PDE 4, est faite selon une méthode adaptée de W J Thompson et al 1979, Advances in

Cyclic Nucleotide Research, Vol 10 69-92 ed G Brooker
et al Raven Press, NY

Pour la détermination de la CI_{50} , l'activité enzymatique est
mesurée en présence de l'inhibiteur dans une gamme de
5 concentrations de 0,1 à 100 μ M

Le tableau 1 suivant illustre l'activité inhibitrice de
PDE4 comparativement à celle du rolipram sur une
préparation d'enzyme obtenue à partir de la lignée U937

10

Tableau 1

Exemple	IC_{50} (μ M)	Exemple	IC_{50} (μ M)	Exemple	IC_{50} (μ M)	Exemple	IC_{50} (μ M)
1	0,42	8	0,13	15	0,099	22	0,001
2	0,13	9	0,08	16	0,005	23	0,006
3	0,21	10	0,52	17	0,002	24	0,004
4	0,15	11	0,42	18	0,028	25	0,09
5	1,29	12	0,006	19	0,041	26	0 33
6	0,12	13	0,10	20	0,079	Rolipram	0 859
7	0,10	14	0,087	21	0,002		

15

L'examen des résultats du tableau 1 montre que les produits
de l'invention testés dans l'essai inhibent l'enzyme PDE4
d'origine humaine beaucoup plus efficacement que le
rolipram, et dans certains cas sont environ 850 fois plus
actifs que le rolipram

20

Evaluation de l'activité in vivo des composés de l'invention

539

Modèle TNF α in vivo chez le rat Wistar

- 5 Le TNF α est une cytokine jouant un rôle central dans les mécanismes de l'inflammation. Sa production peut être induite par une injection de lipopolysaccharide (LPS). Il a été montré que l'augmentation d'AMPc intracellulaire, produite notamment par les inhibiteurs de PDE4, diminue
- 10 la production de TNF α dans des modèles in vitro et in vivo. Il s'agit donc ici, de quantifier in vivo, le potentiel anti-inflammatoire des composés de l'invention, administrés par voie orale (p.o.) en mesurant l'inhibition de la production de TNF α dans le plasma de rats, ceux-ci ayant
- 15 reçu une injection intrapéritonéale (i.p.) de lipopolysaccharide (LPS). Le traitement par les composés de l'invention ou le véhicule sont administrés par voie orale à des rats mâles Wistar, 30 min avant l'injection de LPS. Les rats sont sacrifiés 90 min après la stimulation par le
- 20 LPS, le sang est recueilli sur EDTA et la concentration en TNF α est mesurée dans chaque échantillon de plasma. La plupart des composés de l'invention ont montré une excellente activité dans ce modèle.

Références

- 25 Chen, Y. L., Le Vraux, V., Giroud, J. P. and Chauvelot-Moachon L. (1994) Anti-tumor necrosis factor properties of non-peptide drugs in acute-phase responses. Eur. J. Pharmacol., 271 (2-3), 319-27.
- 30 Prabhakar, U., Lipshutz, D., O'Leary Barthus, J., Slivjak, J., Smith III E. F., Lee, J. C. and Esser K. M. (1994) Characterization of cAMP-dependent inhibition of LPS-induced TNF α production by rolipram, a specific phosphodiesterase IV (PDE IV) inhibitor. Int. J. Immunopharmacol., 16 (10) 805-816.

35

Modèle d'éosinophilie chez le rat

Les études conduites à partir de ce modèle expérimental ont pour but d'évaluer l'action inhibitrice des composés de l'invention sur l'afflux de cellules inflammatoires et en particulier d'éosinophiles dans la lumière de l'arbre trachéo-bronchique de rat. Les éosinophiles jouent un rôle majeur dans la physiopathologie de l'asthme chez l'homme en libérant au niveau du parenchyme pulmonaire des médiateurs proinflammatoires comme les leucotriènes, des protéines et enzymes spécifiques (ECP, EPO, MBP) et des cytokines. Le recrutement massif de ce type cellulaire au niveau des voies aériennes de l'asthmatique conduit à une dégradation progressive du tissu pulmonaire expliquant l'hyperreactivité bronchique, l'aspect chronique de la maladie et les exacerbations en l'absence de traitement. Ce modèle utilise des rats Brown Norway, dont la particularité est de produire comme chez les patients atopiques, des taux d'immunoglobuline E (IgE) en réponse à une sensibilisation par un antigène. Le protocole utilisé fait intervenir deux sensibilisations à l'ovalbumine à quatorze jours d'intervalle puis un challenge sept jours plus tard avec un aérosol d'ovalbumine 48 heures après le challenge antigénique, les animaux subissent un lavage bronchoalvéolaire sous anesthésie afin de recueillir l'infiltrat de cellules inflammatoires au niveau des poumons. Ces cellules sont ensuite comptées et différenciées selon des critères morphologiques. Les produits de l'invention sont administrés par voie orale, 1 heure avant le challenge antigénique. La plupart des composés de la présente invention testés dans ce modèle ont également démontré une excellente activité

Références

- Corrigan et al (1992) Immunology today 13 501-507
 Elwood et al (1995) Inflamm Res 44 83-86

5 Modèle de neutrophilie chez la souris

Les études conduites à partir de ce protocole expérimental ont pour but d'évaluer l'action modulatrice des composés de l'invention sur l'afflux de cellules pro-inflammatoires (phase précoce) dans la lumière de l'arbre trachéo-bronchique de souris. Cet afflux cellulaire est consécutif à une stimulation mimant une infection bactérienne (Lipopolysaccharide bactérien ou LPS). Ce stade précède l'inflammatoire est le résultat d'une combinaison d'événements dont les principaux sont la synthèse et libération de facteurs stimulants ($\text{TNF}\alpha^1$) et chimiotactiques (IL-8^{ii}), l'accroissement de la perméabilité vasculaire au niveau de la micro-circulation trachéo-bronchique et l'infiltration de polynucléaires neutrophilesⁱⁱⁱ concomitante à l'exsudation des protéines plasmatiques dans les tissus pulmonaires.

Ce processus pathologique est retrouvé dans la broncho-pneumopathie chronique obstructive (ou COPD en anglais) où le neutrophile, de concert avec le macrophage, joue un rôle clé dans la mise en place de l'amplification du recrutement des neutrophiles, eux-mêmes, mais aussi dans la déstructuration des tissus pulmonaires (déclin des fonctions pulmonaires), l'hypersécrétion de mucus trachéo-bronchique (engorgement des voies aériennes), l'inflammation tissulaire (libération de médiateurs inflammatoires et de radicaux libres) et accroissement du tonus basal des fibres musculaires lisses pulmonaires (gène respiratoire chronique). La plupart des composés de la

présente invention testés dans ce modèle ont démontré une excellente activité

Références

¹ SUTER P M , SUTER S GIRARDIN E , ROUX-LOMBARD P , GRAU
5 G E and DAYER J -M 1992 High bronchoalveolar levels of
tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1,
interferon and elastase, in patients with adult respiratory
distress syndrome after trauma, shock or sepsis *Am Rev
Respir Dis* 145 1016-1022

10

¹¹ MARTIN T R and GOODMAN R B 1999 The role of chemokines
in the pathology of the acute respiratory distress
syndrome Chapter 6 in *Chemokines in disease Biology and
clinical research* edited by C A Hébert, Humana Press
15 Inc , Totowa NJ

¹¹¹ REPINE J E and BEEHLER C J 1991 Neutrophils and the
adult respiratory distress syndrome two interlocking
perspectives *Am Rev Respir Dis* 144 251-252

20

Inflammation intestinale et choc septique induits par le Lipopolysaccharide d'E.Coli chez le rat

Le Lipopolysaccharide (LPS) d'*Escherichia Coli* administré
25 par voie intra-veineuse chez le rat mâle Wistar à jeun
induit deux heures plus tard une inflammation du jejunum

Des rats mâles Wistar (200-280g), à jeun (18 h), provenant
de la Sté Janvier, Le-genest-St Isle, Mayenne, France s nt
30 utilisés dans ces expériences

Les composés à tester sont mis en suspension dans un
véhicule (Méthylcellulose 1% (95%v/v) + Polyethylene glycol

400 (5% v/v)) Ils sont ensuite administrés par voie orale
(5 ml/kg) à l'aide d'une sonde inox, une heure avant
l'administration de l'agent inducteur (LPS)

Les groupes d'animaux sont répartis de la façon suivante

- 5 - Témoins négatifs véhicule p o + sérum physiologique i v
- Témoins positifs véhicule p o + LPS
- Traités composé p o + LPS

Le Lipopolysaccharide (LPS), endotoxine d'Escherichia Coli
(serotype 0127 B8), est ensuite injecté par voie
intraveineuse (veine caudale) à la dose de 40 mg/kg (5
ml/kg), chez le rat vigile maintenu sous légère contention
Deux heures après, les animaux sont sacrifiés, l'abdomen
est ouvert et une section de 10 cm de jejunum (30 ème au 40
15 ème après le pylore) est prélevée, incisée dans le sens de
la longueur, époncée et pesée

L'atteinte macroscopique est évaluée (0 = rien, 1 =
légère, 2 = modérée, 3 = sévère)

Après la pesée, le segment est fixé sur une surface plane
et des mesures de pourcentage de surfaces hyperhémisées sont
réalisées grâce à un analyseur d'image

Immédiatement après analyse, le tissu est déposé dans 10
ml de réactif de Drabkin pour déterminer le contenu
tissulaire en hémoglobine (dosage colorimétrique 24 heures
après) La plupart des composés de la présente invention
25 testés dans ce modèle ont démontré une excellente activité

Lipopolysaccharide (LPS) Sigma, référence L-3880 France

Polyethylene glycol, M W 400, Sigma, reference P-3265

30 Contenu jejunal en hémoglobine, kit Sigma, Total
hemoglobin, référence 525-A

Référence principale:

Cardelus Ignasi et al European Journal of Pharmacology
299 (1996), 153-159

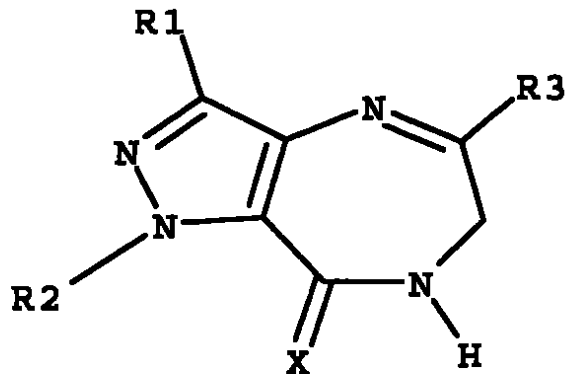
5

10

/

REVENDICATIONS

1 Composé de formule I suivante



5

dans laquelle

R1 est choisi parmi les groupes suivants

- 10 hydrogène ,
 alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6
 atomes de carbone ,
 cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de
 carbone ,
 15 alkylcycloalkyle comprenant un groupement alkyle
 comportant de 1 à 6 atomes de carbone et un
 groupement cycloalkyle comportant de 3 à 6 atomes
 de carbone ,
 aryle contenant de 5 à 10 atomes de carbone,
 20 éventuellement interrompu par un hétéroatome
 choisi parmi azote oxygène et soufre ,
 arylalkyle contenant de 6 à 10 atomes de carbone,
 éventuellement interrompu par un hétéroatome
 choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
 25 alkylaryle contenant de 6 à 10 atomes de carbone,
 éventuellement interrompu par un hétéroatome
 choisi parmi azote, oxygène et soufre ,

R2 est choisi parmi les groupes suivants

- alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone ,
- alkylcycloalkyle comprenant un groupement alkyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone et un groupement cycloalkyle comportant de 3 à 6 atomes de carbone ,
- cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone
- aryle contenant de 5 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un hétéroatome choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
- arylalkyle contenant de 6 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un hétéroatome choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
- alkylaryle contenant de 6 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un hétéroatome choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
- alkényle linéaire ou ramifié contenant de 2 à 6 atomes de carbone,
- les groupes $(CH_2)_mOR_B$, $(CH_2)_mCF_3$, $(CH_2)_mC(O)R_B$, $(CH_2)_mCOOR_B$, $(CH_2)_mOC(O)R_A$, $(CH_2)_mSR_B$, $(CH_2)_mC(S)R_B$, $(CH_2)_mC(S)OR_B$, $(CH_2)_mC(S)SR_B$, $(CH_2)_mNR_BR_C$, $(CH_2)_mC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_mNR_CC(O)R_B$, $(CH_2)_mNR_DC(O)NR_DR_B$ ou $(CH_2)_mZ$, dans lesquels,
- R_A , R_B , R_C , R_D et Z sont tels que définis précédemment, et
- m est un entier de 1 à 4 inclus

- R3 est choisi parmi les groupes suivants
- hydrogène ,

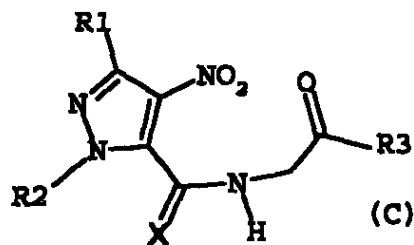
- alkyle linéaire ou ramifié contenant de 1 à 6 atomes de carbone ,
- cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ,
- 5 alkylcycloalkyle comprenant un groupement alkyle comportant de 1 à 6 atomes de carbone et un groupement cycloalkyle comportant de 3 à 6 atomes de carbone ,
- 10 aryle contenant de 5 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un hétéroatome choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
- arylalkyle contenant de 6 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un hétéroatome choisi parmi azote, oxygène et soufre
- 15 alkylaryle contenant de 6 à 10 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un hétéroatome choisi parmi azote, oxygène et soufre ,
- alkényle linéaire ou ramifié contenant de 2 à 6 atomes de carbone ,
- 20 les groupes $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$,
 $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$,
 $(CH_2)_nSR_B$, $(CH_2)_nC(S)R_B$, $(CH_2)_nC(S)OR_B$,
 $(CH_2)_nC(S)SR_B$, $(CH_2)_nNR_BR_C$ $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$
 $(CH_2)_nNR_CR_C(O)R_B$, $(CH_2)_nNR_D(O)NR_DR_B$ ou
- 25 $(CH_2)_nZ$, dans lesquels,
- R_A , R_B , R_C , R_D et n sont tels que définis précédemment ,
- les groupes aryle, arylalkyle et alkylaryle définis précédemment étant non substitués ou substitués au
- 30 niveau du groupement aryle par 1, 2 ou 3 groupes choisis parmi

traitement d'affections inflammatoires comprenant la bronco-pneumopathie chronique obstructive, l'asthme et l'IBD

- 5 20 Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, comprenant les étapes suivantes

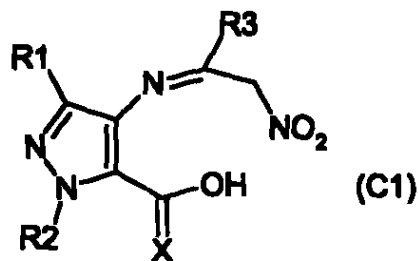
1) lorsque X est O ou S

- 10 - la cyclisation d'un composé de formule générale (C)



dans laquelle R1, R2, R3 et X ont la signification donnée précédemment, ou

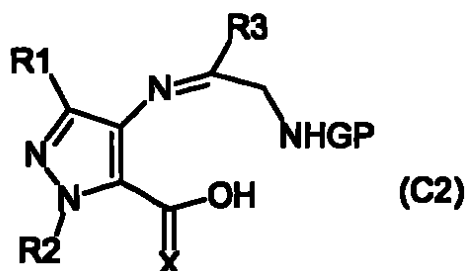
- 15 - la réduction puis la cyclisation d'un composé de formule générale (C1)



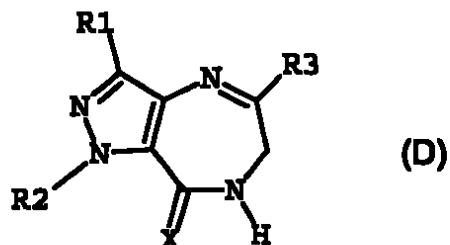
dans laquelle R1, R2, R3 et X ont la signification donnée précédemment, ou

20

- la déprotection et cyclisation d'un composé de formule générale (C2)



dans laquelle R1, R2, R3 et X ont la signification donnée précédemment et GP est un groupe protecteur, pour obtenir un composé de formule générale D,



5

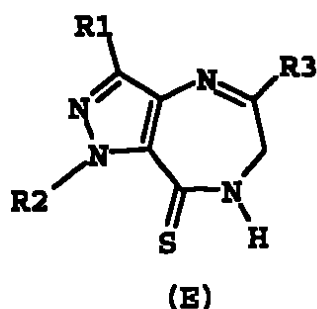
dans laquelle R1 R2, R3 et X ont les significations données précédemment ,

2) lorsque X est S

10 - la thionation d'un composé de formule générale (D), dans laquelle R1, R2 et R3 ont la signification donnée précédemment et X est O, pour obtenir un composé de formule I dans laquelle X est le soufre, et

15 3) lorsque X est N-CN,

- la réaction d'un composé de formule générale (E)

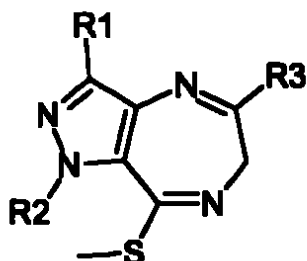


dans laquelle R1 R2 et R3 ont la signification donnée précédemment avec soit

- a) $\text{Ph}_3\text{PSnN}=\text{C}=\text{NSnPPH}_3$, éthanol (J Med Chem , 35 , 12 , 1992 , 2327-2340) , ou
- 5 b) chlorure de phosphoryle, cyanamide, triéthylamine , ou
- c) cyanamide, acétonitrile (Chem Pharm Bull , 42 12 , 1994 , 2475-2482) , ou
- d) cyanamide, triéthylamide, acétate de mercure,
- 10 acétonitrile (Can J Chem , 63 , 1985 , 3089-3101) ,

pour obtenir un composé de formule I dans laquelle X est N-CN , ou encore

- 15 4) lorsque X est N-OR₃,
- la réaction d'un composé de formule générale



- dans laquelle R1, R2 et R3 sont tels que définis précédemment, avec un composé de formule $\text{H}_2\text{N-OR}_3$, dans
- 20 laquelle R₃ est tel que défini précédemment,
- pour obtenir un composé de formule I dans laquelle X est N-OR₃

L'invention concerne également l'utilisation d'une pyrazolo[4,3-e]diazépine substituée de formule générale I à titre de médicament

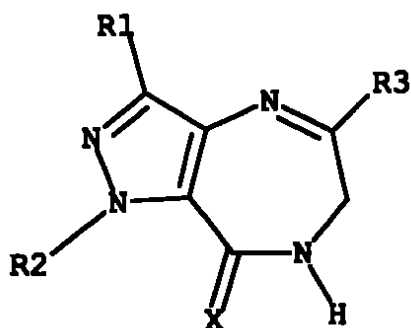
5 L'invention concerne également l'utilisation d'une pyrazolo[4,3-e]diazépine substituée de formule générale I pour préparer un médicament permettant de traiter des affections relevant d'une thérapie par un inhibiteur de phosphodiesterases 4

10

L'invention concerne également l'utilisation d'une pyrazolo[4,3-e]diazépine substituée de formule générale I pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des mammifères et particulièrement au traitement des
15 humains, notamment un médicament destiné au traitement d'affections inflammatoires de type asthme, broncho-pneumopathie chronique obstructive, maladie de Crohn et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, et plus particulièrement destiné au traitement de l'asthme, de la
20 broncho-pneumopathie chronique obstructive et de l'IBD

Description détaillée de l'invention

La présente invention concerne donc les composés de formule générale I



I

25

dans lesquels X, R1, R2 et R3 sont tels que définis précédemment

567
349

I Norval O CONNOR BSc, PhD

translator to RWS Group plc, of Europa House, Marsham Way Gerrards Cross,
Buckinghamshire, England, hereby declare that I am conversant with the English and French
languages and am a competent translator thereof I declare further that to the best of my
knowledge and belief the following is a true and correct translation of the accompanying
documents in the French language

Signed this 12th day of January 2001



N O'CONNOR

For and on behalf of RWS Group plc

INPI

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

P A T E N T

UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION

OFFICIAL COPY

The Director-General of the Institut National de la Propriété Industrielle certifies that the attached document is a true copy of an application for industrial property titlenght filed at the Institute.

Drawn up in Paris 11 DEC 2000

On behalf of the Director General of the
Institut National de la Propriété Industrielle
The Patent Department Head

(signature)

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

NATIONAL PUBLIC ESTABLISHMENT

REGISTERED OFFICE
24bis, rue de Saint-Petersbourg
75009 PARIS Cédex 08
Téléphone 01 53 04 53 04
Fax 01 42 93 59 30

CREATED BY LAW No 51-444 OF 19 APRIL 1951

This form is to be filled in legibly in black ink

Reserved for the INPI		1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR THE REPRESENTATIVE TO WHOM THE CORRESPONDENCE IS TO BE ADDRESSED	
DATE OF SUBMISSION OF THE DOCUMENTS	5 JAN 2000	WARNER LAMBERT COMPANY c/o PARKE DAVIS M. Stéphane Drouin Service Brevets 3 à 9 rue de la Loge B. P. 100 94265 Fresnes cedex (France)	
PLACE	75 INPI PARIS B		
NATIONAL REGISTRATION No.	00/00,095		
GIVEN BY THE INPI			
DATE OF FILING GIVEN BY THE INPI	05 JAN 2000		
Your file references (optional) A0000080			
Confirmation of filing by fax		☐ No. given by the INPI to the fax	
2 NATURE OF THE APPLICATION		Tick one of the 4 following boxes	
Patent application		☒	
Utility certificate application		☐	
Divisional application		☐	
Initial application		No. Date / /	
or initial utility certificate application		No. Date / /	
Convention of European patent application Initial application		☐ No. Date / /	
3 TITLE OF THE INVENTION (200 characters or spaces maximum)			
Novel substituted pyrazolo[4,3-e]diazepines, pharmaceutical compositions containing them, use as medicinal products and processes for preparing them			
4 PRIORITY DECLARATION OR APPLICATION FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION		Country or company Date / / No.	
		Country or company Date / / No.	
		Country or company Date / / No.	
		☐ If there are other priorities, tick the box and use the continuation form	
		☐ If there are other applicants, tick the box and use the continuation form	
5 APPLICANT			
Name or company name		WARNER LAMBERT COMPANY	
Forenames			
Legal form			
SIREN No.			
APE NF Code			
Address Street		201 Tabor Road	
Postcode and town		NJ 07950 MORRIS PLAINS	
Country		U.S.A.	
Nationality		U.S.A.	
Telephone No. (optional)			
Fax No. (optional)			
E-mail (optional)			

552 - 85

INPI
INSTITUT NATIONAL DE LA
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

**PATENT
UTILITY CERTIFICATE**

Cerfa
No. 11354 01

REQUEST FOR GRANT 2/2

Reserved for the INPI	
DATE OF SUBMISSION OF THE DOCUMENTS	5 JAN 2000
PLACE	75 INPI PARIS B
NATIONAL REGISTRATION No.	
GIVEN BY THE INPI	00/00.093

our file references: (optional) A0000080	
6 REPRESENTATIVE	
Name	
Forename	
Firm or Company	
No. of permanent power of attorney and/or contract	
Street	
Address	
Postcode and town	
Telephone No. (optional)	
Fax No. (optional)	
E-mail (optional)	
7 INVENTOR (S)	
The inventors are the applicants	☐ yes ☒ no In this case, provide a separate designation
8 SEARCH REPORT	For a patent application only (including division and conversion)
Immediate compilation	☒
Deferred compilation	☐
Fee paid in instalments	Payment in three instalments, for natural persons only ☐ yes ☐ no
9 REDUCTION OF THE RATE OF FEES	For natural persons only ☐ Requested for the first time for this invention (attach [illegible]) ☐ Requested prior to filing (attach copy of favourable decision for this invention or indicate its reference)
If you used the continuation form, give the number of attached pages	
10. SIGNATURE OF THE APPLICANT OR REPRESENTATIVE (name and capacity of the signatory)	SIGNED FOR THE PREFECTURE OR THE INPI
[signature] Stéphane Drouin Patent Officer (General power of attorney No. 7808 a)	[illegible signature]

Law no 78 17 of 6 January 1978 relating to data processing, files and freedoms applies to the answers given in this form
It guarantees right of access to and amendment of data concerning you held at the INPI

INPI

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

PATENT

UTILITY CERTIFICATE

Intellectual Property Code Book VI

Cerfa

N° 11235*02

PATENTS DEPARTMENT

26 bis, rue de Saint Petersburg

75800 Paris Cédex 08

Tel 01 53 04 53 04 Fax 01 42 94 86 54

DESIGNATION OF THE INVENTOR(S) Page No 1 / 2

(if the applicant is not the inventor or the sole inventor)

This form is to be filled in legibly in black ink

553

Your file references (optional)		A0000080	
NATIONAL REGISTRATION NO		00/00 095	
TITLE OF THE INVENTION (200 characters or spaces maximum)			
NOVEL SUBSTITUTED PYRAZOLO[4,3-c]DIAZEPINES PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM USE AS MEDICINAL PRODUCTS AND PROCESSES FOR PREPARING THEM			
APPLICANT(S)			
WARNER LAMBERT COMPANY			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) (Indicate top right "Page 1/1" If there are more than 3 inventors, use an identical form and number each page, indicating the total number of pages.)			
Name		BURNOUF	
Forenames		Catherine	
Address	Street	39 rue de Lattre de Tassigny	
	Postcode and town	91700	Ste Geneviève des Bois
Employer company (optional)			
Name		BERECIBAR	
Forenames		Amaya	
Address	Street	9 rue Vergnaud	
	Postcode and town	75013	Paris
Employer company (optional)			
Name		NAVET	
Forenames		Michel	
Address	Street	1 rue Hector Berlioz	
	Postcode and town	91460	Marcoussis
Employer company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE REPRESENTATIVE (Name and capacity of the signatory)		5 January 2000	
		Stéphane Drouin Patent Officer	

Law no 78-17 of 6 January 1978 relating to data processing, files and freedoms applies to the answers given in this form
It guarantees right of access to and amendment of data concerning you held at the INPI

INPI

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

PATENT

UTILITY CERTIFICATE

Intellectual Property Code Book VI

654

Cerfa

N° 11235*02

PATENTS DEPARTMENT

26bis rue de Saint Petersburg
75800 Paris Cédex 08

Tel 01 53 04 53 04 Fax 01 42 94 86 54

DESIGNATION OF THE INVENTOR(S) Page No 2 / 2

(if the applicant is not the inventor or the sole inventor)

This form is to be filled in legibly in black ink

Your file references (optional)		A0000080	
NATIONAL REGISTRATION NO		00/00 095	
TITLE OF THE INVENTION (200 characters or spaces maximum)			
NOVEL SUBSTITUTED PYRAZOLO[4 3-e]DIAZEPINES. PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM USE AS MEDICINAL PRODUCTS AND PROCESSES FOR PREPARING THEM			
APPLICANT(S)			
WARNER LAMBERT COMPANY			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) (Indicate top right "Page 1/1" If there are more than 3 inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages.)			
Name		DEWALD	
Forenames		Horace A	
Address	Street		
	Postcode and town		
Employer company (optional)			
Name			
Forenames			
Address	Street		
	Postcode and town		
Employer company (optional)			
Name			
Forenames			
Address	Street		
	Postcode and town		
Employer company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE REPRESENTATIVE (Name and capacity of the signatory)		5 January 2000 (signature) Stéphane Drouin Patent Officer	

Law no 78 17 of 6 January 1978 relating to data processing, files and freedoms applies to the answers given in this form
It guarantees right of access to and amendment of data concerning you held at the INPI

565

565

DOCUMENT CONTAINING CORRECTIONS

(FRENCH) PAGE(S) OF THE DESCRIPTION OR OF THE CLAIMS OR SHEET(S) OF DRAWINGS			R.M.*	DATE OF THE CORRESPONDENCE	DATE STAMP OF THE CORRECTOR
Amended	Omitted	Added			
12				18 May 00	AMH 29 MAY 2000

* A change made in the wording of the original claims, unless the change derives from the provisions of Article R.612-36 of the Intellectual Property Code, is indicated by the reference "R.M." (amended claims).

NOVEL SUBSTITUTED PYRAZOLO[4,3-e]DIAZEPINES
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THEM USE AS
MEDICINAL PRODUCTS AND PROCESSES FOR PREPARING THEM

The invention relates to novel substituted pyrazolo-
5 [4,3-e]diazepines to pharmaceutical compositions
containing them to their use as medicinal products and
to processes for preparing them

Technological background of the invention

10 Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) is a
ubiquitous intracellular second messenger which is
intermediate between a first messenger (hormone
neurotransmitter or autacoid) and the cellular
functional responses the first messenger stimulates the
15 enzyme responsible for the synthesis of cAMP depending
on the cells concerned, the cAMP then intervenes in a
great number of functions metabolic contractile or
secretory

20 The effects of cAMP end when it is degraded by cyclic
nucleotide phosphodiesterases which are intracellular
enzymes that catalyse its hydrolysis into inactive
adenosine 5'-monophosphate

25 At least 11 major families of cyclic nucleotide
phosphodiesterases (PDE) have been distinguished in
mammals, numbered from 1 to 11 according to their
structure their kinetic behaviour their substrate
specificity or their sensitivity to effectors
30 (Beavo J A et al (1990) Trends Pharmacol Sci 11
150-155 Beavo J A et al (1994) Molecular Pharmacol
46 399-405) The PDE4 enzymes are specific for cAMP

Non-specific phosphodiesterase inhibitor compounds are
35 known, which inhibit several families of enzymes This
is the case for certain methyl xanthines such as
theophylline These compounds have a low therapeutic
index in particular on account of their action on types
of PDE present in cells other than the target cells

Conversely certain families of PDE can be selectively inhibited by various pharmacological agents the hydrolysis of cyclic nucleotides is slowed down and their concentration thus increases in only the cells in which the type of PDE that is sensitive to the inhibitor is found

A specific advantage is shown for the phosphodiesterases 4 (PDE4) which have been identified in many tissues including the central nervous system, the heart vascular endothelium vascular smooth muscle and that of the aerial pathways myeloid lines and lymphoid lines

An increase in cAMP in the cells involved in inflammation inhibits their activation inhibition of the synthesis and release of mediators in mastocytes, monocytes polymorphonuclear eosinophils and basophils inhibition of chemotaxis and degranulation of polymorphonuclear neutrophils and eosinophils, inhibition of the proliferation and differentiation of lymphocytes

Cytokines in particular TNF and interleukins produced by various types of leukocytes such as the T lymphocytes, monocytes and polymorphonuclear eosinophils play an important role in triggering inflammatory manifestations in particular in response to stimulation by an allergen in the respiratory pathways

Moreover cAMP reduces the tonus of the smooth muscle fibres in the aerial pathways

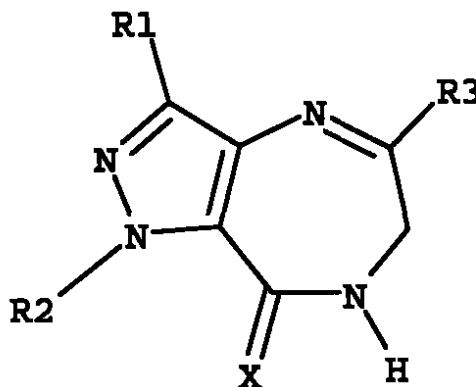
It might thus be expected that selective PDE4 inhibitors would have therapeutic activity as anti-inflammatory and anti-allergic medicinal products and in the treatment of various respiratory diseases such as asthma emphysema and chronic bronchitis

Extensive research has been conducted for several years into the production and development of powerful PDE4 inhibitors. This is found to be difficult due to the fact that many potential PDE4 inhibitors are not devoid of activity on the phosphodiesterases of other families.

At the present time the lack of selectivity of PDE4 inhibitors thus represents a major problem, given the extent of the functions regulated by cAMP. There is thus a need for powerful and selective PDE4 inhibitors, i.e. inhibitors which have no action with respect to PDEs belonging to other families.

Summary of the invention

The invention relates to substituted pyrazolo[4,3-e]-diazepines of general formula I below.



I

in which

R1 is chosen from the following groups
hydrogen

linear or branched alkyl containing from 1 to 6 carbon atoms

cycloalkyl containing from 3 to 6 carbon atoms,

alkylcycloalkyl comprising an alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms and a cycloalkyl group containing from 3 to 6 carbon atoms,

- aryl containing from 5 to 10 carbon atoms optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen, oxygen and sulphur,
- 5 arylalkyl containing from 6 to 10 carbon atoms optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen, oxygen and sulphur
- alkylaryl containing from 6 to 10 carbon atoms optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen oxygen and sulphur
- 10 linear or branched alkenyl containing from 2 to 6 carbon atoms
- the groups $(CH_2)_nOR_B$ $(CH_2)_nCF_3$ $(CH_2)_nC(O)R_B$,
 15 $(CH_2)_nCOOR_B$ $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nSR_B$
 $(CH_2)_nC(S)R_B$ $(CH_2)_nC(S)OR_B$, $(CH_2)_nC(S)SR_B$
 $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$ $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$,
 $(CH_2)_nNR_DC(O)NR_DR_B$ or $(CH_2)_nZ$ in which,
 20 R_A is chosen from linear or branched alkyl containing from 1 to 6 carbon atoms
- cycloalkyl containing from 3 to 6 carbon atoms,
- alkylcycloalkyl comprising an alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms and a cycloalkyl group containing from 3 to 6 carbon atoms
- 25 aryl containing from 5 to 10 carbon atoms, optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen oxygen and sulphur
- 30 arylalkyl containing from 6 to 10 carbon atoms optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen, oxygen and sulphur
- 35 alkylaryl containing from 6 to 10 carbon atoms optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen oxygen and sulphur

5/23

linear or branched alkenyl containing
from 2 to 6 carbon atoms,

660

5

R_b and R_c which may be identical or
different are chosen from hydrogen
linear or branched alkyl containing from
1 to 6 carbon atoms
cycloalkyl containing from 3 to 6 carbon
atoms

10

alkylcycloalkyl comprising an alkyl
group containing from 1 to 6 carbon
atoms and a cycloalkyl group containing
from 3 to 6 carbon atoms,

15

aryl containing from 5 to 10 carbon
atoms optionally interrupted by a
hetero atom chosen from nitrogen, oxygen
and sulphur

20

arylalkyl containing from 6 to 10 carbon
atoms, optionally interrupted by a
hetero atom chosen from nitrogen oxygen
and sulphur

25

alkylaryl containing from 6 to 10 carbon
atoms optionally interrupted by a
hetero atom chosen from nitrogen, oxygen
and sulphur,

30

linear or branched alkenyl containing
from 2 to 6 carbon atoms it being
possible for R_b and R_c to form a ring
containing from 5 to 7 atoms which can
include one or more hetero atoms chosen
from S N and O ,

35

R_D is hydrogen or linear or branched
alkyl containing from 1 to 6 carbon
atoms

Z is a halogen and

n is an integer from 0 to 4 inclusive

R2 is chosen from the following groups

- linear or branched alkyl containing from 1 to 6 carbon atoms,
- alkylcycloalkyl comprising an alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms and a
- 5 cycloalkyl group containing from 3 to 6 carbon atoms
- cycloalkyl containing from 3 to 6 carbon atoms,
- aryl containing from 5 to 10 carbon atoms
- 10 optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen oxygen and sulphur,
- arylalkyl containing from 6 to 10 carbon atoms, optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen, oxygen and
- 15 sulphur,
- alkylaryl containing from 6 to 10 carbon atoms optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen oxygen and sulphur,
- 20 linear or branched alkenyl containing from 2 to 6 carbon atoms
- the groups $(CH_2)_mOR_B$ $(CH_2)_mCF_3$, $(CH_2)_mC(O)R_B$,
 $(CH_2)_mCOOR_B$ $(CH_2)_mOC(O)R_A$ $(CH_2)_mSR_B$
 $(CH_2)_mC(S)R_B$ $(CH_2)_mC(S)OR_B$, $(CH_2)_mC(S)SR_B$,
 25 $(CH_2)_mNR_BR_C$ $(CH_2)_mC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_mNR_CC(O)R_B$
 $(CH_2)_mNR_DC(O)NR_DR_B$ or $(CH_2)_mZ$ in which
- R_A R_B R_C R_D and Z are as defined above
 and
 m is an integer from 1 to 4 inclusive,
- 30
- R_3 is chosen from the following groups
- hydrogen,
- linear or branched alkyl containing from 1 to 6 carbon atoms
- 35 cycloalkyl containing from 3 to 6 carbon atoms
- alkylcycloalkyl comprising an alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms and a

cycloalkyl group containing from 3 to 6 carbon atoms

aryl containing from 5 to 10 carbon atoms optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen, oxygen and sulphur,

5 arylalkyl containing from 6 to 10 carbon atoms optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen, oxygen and sulphur,

10 alkylaryl containing from 6 to 10 carbon atoms optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen, oxygen and sulphur,

15 linear or branched alkenyl containing from 2 to 6 carbon atoms,

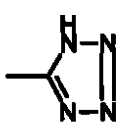
the groups $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$
 $(CH_2)_nC(O)R_B$ $(CH_2)_nCOOR_B$ $(CH_2)_nOC(O)R_A$
 $(CH_2)_nSR_B$ $(CH_2)_nC(S)R_B$ $(CH_2)_nC(S)OR_B$
 $(CH_2)_nC(S)SR_B$ $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$,
20 $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$ $(CH_2)_nNR_DC(O)NR_DR_B$ or
 $(CH_2)_nZ$, in which
 R_A , R_B R_C R_D and n are as defined above

the aryl arylaklyl and alkylaryl groups defined above being unsubstituted or

25 substituted on the aryl group with 1 2 or 3 groups chosen from

halogen hydroxyl, NO NO₂ alkoxy containing from 1 to 4 carbon atoms

30 $(CH_2)_nNR_BR_C$ $(CH_2)_nNC(O)R_B$, $(CH_2)_nHNSO_2R_B$
 CO_2R_B CF_3 and



in which R_B R_C and n are as defined above and

35

X is S O N-CN or N-OR₂ in which R₂ is as defined above

or the corresponding oxides or pharmaceutically acceptable derivatives

5

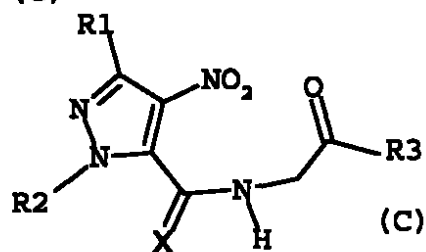
The compounds of the invention have inhibitory properties on PDE4 and/or TNF α . Some of these compounds are also selective inhibitors of PDE4 subtypes. The compounds of the invention can be used in the treatment of complaints including cancer acquired immuno-deficiency syndrome osteoarthritis, osteoporosis multiple sclerosis anxiety depression atopic dermatitis rheumatoid arthritis, septic shock, immune diseases including disseminated lupus erythematosus psoriasis, graft rejection and allergic rhinitis, as well as diseases involving the production of TNF and more particularly in the treatment of inflammatory complaints such as asthma chronic obstructive bronchopneumopathy reperfusion ischaemia pulmonary hypertension, congestive cardiac insufficiency, acute respiratory distress syndrome Crohn's disease and chronic inflammatory diseases of the intestine

The invention also relates to a process for synthesizing a compound of general formula I the said process being characterized in that it comprises

1) when X is O or S

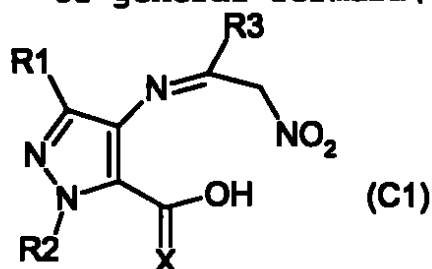
- the cyclization of a compound of general formula (C)

30



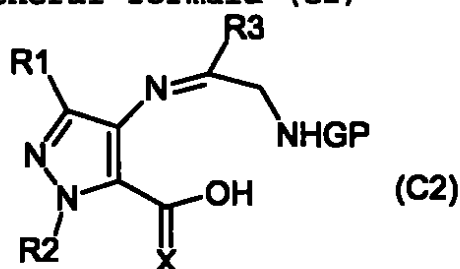
in which R1 R2, R3 and X have the meaning given above or

- the reduction and then cyclization of a compound of general formula (C1)

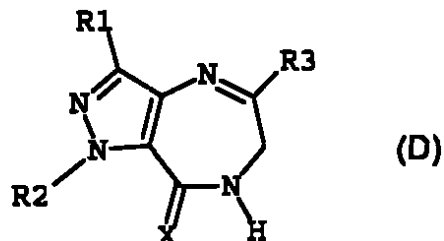


in which R1 R2, R3 and X have the meaning given above,
or

- the deprotection and cyclization of a compound of general formula (C2)



- in which R1 R2, R3 and X have the meaning given above and GP is a protecting group, to give a compound of general formula D



- in which R1, R2 R3 and X have the meanings given above

2) when X is S

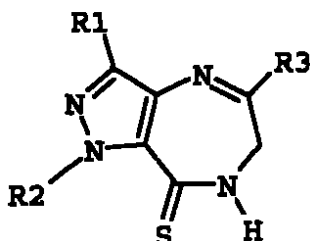
- the thionation of a compound of general formula (D) in which R1 R2 and R3 have the meaning given above and X is O to give a compound of formula I

in which X is sulphur,

3) when X is N-CN,

- the reaction of a compound of general formula

(E)



(E)

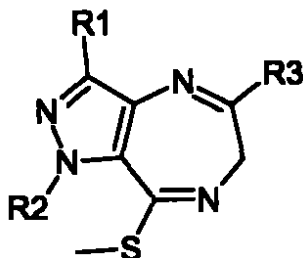
in which R1 R2 and R3 have the meaning given above with either:-

- a) $\text{Ph}_3\text{PSnN}=\text{C}=\text{NSnPPh}_3$ ethanol (J Med Chem 35 12, 1992 2327-2340) , or
- b) phosphoryl chloride, cyanamide triethylamine, or
- c) cyanamide, acetonitrile (Chem Pharm Bull 42, 12 1994, 2475-2482) , or
- d) cyanamide, triethylamide mercury acetate acetonitrile (Can J Chem 63 1985 3089-3101)

to give a compound of formula I in which X is N-CN or alternatively

- 4) when X is N-OR₈

the reaction of a compound of general formula



in which R1, R2 and R3 are as defined above with a compound of formula $\text{H}_2\text{N}-\text{OR}_8$ in which R₈ is as defined above,

to give a compound of formula I in which X is N-OR₈

The invention also relates to a pharmaceutical composition comprising at least one compound of general formula I as defined above in combination with a pharmaceutically acceptable support

579

566

The invention also relates to the use of a substituted pyrazolo[4,3-e]diazepine of general formula I as a medicinal product

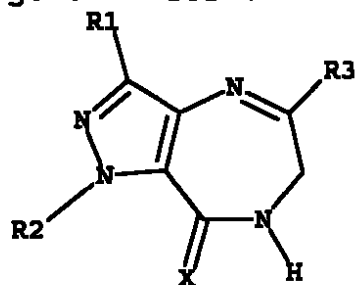
5 The invention also relates to the use of a substituted pyrazolo[4,3-e]diazepine of general formula I to prepare a medicinal product for treating complaints relating to a therapy with a phosphodiesterase 4 inhibitor

10

The invention also relates to the use of a substituted pyrazolo[4,3-e]diazepine of general formula I for the preparation of a medicinal product intended for treating mammals and particularly for treating humans, especially a medicinal product intended for treating inflammatory complaints such as asthma chronic obstructive bronchopneumopathy Crohn's disease and chronic inflammatory diseases of the intestine, and more particularly intended for treating asthma and
15
20 chronic obstructive bronchopneumopathy

Detailed description of the invention

The present invention thus relates to the compounds of general formula I



I

25

in which X R1 R2 and R3 are as defined above

The invention relates particularly to the compounds of general formula I in which

30

R1 is a linear or branched alkyl group containing from 1 to 4 carbon atoms

567
R2 is a linear or branched alkyl group containing from 1 to 4 carbon atoms or a group $(CH_2)_nOH$ in which n is an integer from 1 to 4 inclusive,

5

R3 is a linear or branched alkyl group containing from 1 to 4 carbon atoms a cycloalkyl group containing from 3 to 6 carbon atoms an aryl group chosen from phenyl and thienyl, which may be unsubstituted or substituted with a group chosen from halogen hydroxyl methoxy NH_2 CH_3 and

10

X is S or O

15

The invention relates more particularly to the compounds of general formula I in which

20

R1 is a linear or branched alkyl group containing from 1 to 4 carbon atoms

25

R2 is a linear or branched alkyl group containing from 1 to 4 carbon atoms or a group $(CH_2)_nOH$, in which n is an integer from 1 to 4 inclusive

30

R3 is a linear or branched alkyl group containing from 1 to 4 carbon atoms, a cycloalkyl group containing from 3 to 6 carbon atoms an aryl group chosen from phenyl and thienyl, which may be unsubstituted or substituted with a group chosen from halogen hydroxyl methoxy NH_2 CH_3 , and

35

X is S

Among the groups defined above the following substituents are particularly preferred

The linear or branched alkyl group contains from 1 to 6 carbon atoms and preferably from 1 to 4 atoms. Examples of such groups are inter alia, methyl, ethyl, n-propyl and isopropyl, tert-butyl, n-butyl and isobutyl.

5

The linear or branched alkenyl group contains from 2 to 6 carbon atoms, preferably 2 to 4 carbon atoms. Examples comprise ethylidene, propylidene and butylidene.

10

The alkylcycloalkyl group comprises a linear or branched alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms, particularly from 1 to 4 carbon atoms, and a cycloalkyl group containing from 3 to 6 carbon atoms.

15

Examples include methylcyclopropyl, methylcyclobutyl and methylcyclohexyl.

The cycloalkyl group comprises from 3 to 6 carbon atoms. Examples are cyclopropyl, cyclopentyl and cyclohexyl.

20

The aryl group is an aromatic group containing from 5 to 10 carbon atoms. Examples of such groups are phenyl, benzyl, tolyl and naphthyl. This aryl group can optionally be interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen, oxygen and sulphur. The term "interrupted" means that the hetero atom can replace a carbon atom of the ring. Examples of such groups containing a hetero atom are, inter alia, thienyl and pyridyl.

30

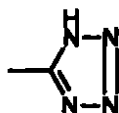
The term alkylaryl corresponds to a group containing an alkyl group and an aryl group as defined above, linked to the rest of the molecule via the alkyl group.

35

The term arylalkyl corresponds to a group containing an alkyl group and an aryl group as defined above, linked to the rest of the molecule via the aryl group.

The aryl alkylaryl and arylalkyl groups defined above can be unsubstituted or substituted on the aryl group with 1 2 or 3 groups chosen from

- 5 halogen hydroxyl NO, NO₂, alkoxy containing from 1 to 4 carbon atoms, (CH₂)_nNR_BR_C (CH₂)_nNC(O)R_B (CH₂)_nHNSO₂R_B CO₂R_B CF₃ and



in which R_B R_C and n are as defined above

10

Halogen comprises chlorine bromine fluorine and iodine

- 15 The compounds listed below are among the preferred compounds of the present invention

1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6 7-dihydro-1H-pyrazolo[4 3-e] [1,4]diazepin-8-one

- 20 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6 7-dihydro-1H-pyrazolo[4 3-e] [1,4]diazepin-8-thione,

1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6 7-dihydro-1H-pyrazolo[4 3-e][1 4]diazepin-8-one,

5-(4-Bromophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6 7-dihydro-1H-pyrazolo[4 3-e][1 4]diazepin-8-one

- 25 1-Ethyl-3-methyl-5-naphthalen-2-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

5-(3-Chlorothiophen-2-yl)-1-ethyl-3-methyl-6 7-dihydro-1H-pyrazolo[4 3-e][1,4]diazepin-8-one

- 30 Methyl 3-(1-ethyl-3-methyl-8-oxo-1,6 7 8-tetrahydro-pyrazolo[4,3-e] [1 4]diazepin-5yl)propanoate,

5-(4-Chlorophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6 7-dihydro-1H-pyrazolo[4 3-e][1,4]diazepin-8-one,

5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6 7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1 4]diazepin-8-one

- 35 1-Ethyl-5-(4-fluorophenyl)-3-methyl-6 7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1 4]diazepin-8-one,

- 5- (3-Bromophenyl) -1-ethyl-3-methyl-6 7-dihydro-1H-
pyrazolo[4 3-e][1 4]diazepin-8-one,
3-Methyl-5-phenyl-1-propyl-6, 7-dihydro-1H-
pyrazolo[4, 3-e][1, 4]diazepin-8-one
5 1- (2-Hydroxyethyl) -3-methyl-5-phenyl-6 7-dihydro-
1H-pyrazolo[4, 3-e][1, 4]diazepin-8-one
1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-6 7-dihydro-1H-
pyrazolo[4 3-e][1, 4]diazepine-8-thione
1-Ethyl-5- (3-methoxyphenyl) -3-methyl-6 7-dihydro-
10 1H-pyrazolo[4 3-e][1, 4]diazepin-8-one
5- (2-Aminophenyl) -1-ethyl-3-methyl-6 7-dihydro-1H-
pyrazolo[4 3-e][1, 4]diazepin-8-one,
1-Ethyl-5- (2-methoxyphenyl) -3-methyl-6 7-dihydro-
1H-pyrazolo[4, 3-e][1 4]diazepin-8-one,
15 1-Ethyl-3-methyl-5-p-tolyl-6 7-dihydro-1H-
pyrazolo[4 3-e][1, 4]diazepin-8-one
5- (3-Aminophenyl) -1-ethyl-3-methyl-6 7-dihydro-1H-
pyrazolo[4, 3-e][1, 4]diazepin-8-one,
3-Methyl-5-phenyl-1-propyl-6 7-dihydro-1H-
20 pyrazolo[4, 3-e][1 4]diazepine-8-thione
3-tert-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6 7-dihydro-1H-
pyrazolo[4 3-e] [1 4]diazepin-8-one,
3-tert-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6 7-dihydro-1H-
pyrazolo[4 3-e] [1 4]diazepine-8-thione,
25 5- (4-Aminophenyl) -3-tert-butyl-1-ethyl-6 7-
dihydro-1H-pyrazolo[4, 3-e] [1, 4]diazepin-8-one
5- (4-Aminophenyl) -1-ethyl-3-isopropyl-6, 7-dihydro-
1H-pyrazolo[4, 3-e] [1 4]diazepin-8-one
1-Ethyl-5- (4-hydroxyphenyl) -3-methyl-6 7-dihydro-
30 1H-pyrazolo [4 3-e][1 4]diazepin-8-one, and
5- (4-Aminophenyl) -3-methyl-1-propyl-6 7-dihydro-
1H-pyrazolo[4 3-e] [1 4]diazepin-8-one

The compounds listed below are among the particularly
35 preferred compounds of the present invention

1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6 7-dihydro-1H-
pyrazolo[4 3-e] [1, 4]diazepin-8-one

584

571

1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-thione

5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

5 1-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one,

1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-thione,

10 1-Ethyl-3-methyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

5-(3-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

3-tert-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

15 3-tert-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-thione

5-(4-Aminophenyl)-3-tert-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one,

20 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one, and

1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

Derivatives of the compounds of the invention

25 The compounds used in the invention include the solvates, the hydrates, the pharmaceutically acceptable salts and the polymorphs (different crystal structures) of the compounds according to the invention, which are designated as being pharmaceutically acceptable
30 derivatives thereof

The pharmaceutically acceptable salts include, for example, acetate, benzenesulphonate, benzoate, bicarbonate, bitartrate, bromide, calcium acetate,
35 camsylate, carbonate, chloride, citrate, dihydrochloride, edetate, edisylate, estolate, esylate, fumarate, gluceptate, gluconate, glutamate, glycoloylarsanilate, hexylresorcinate, hydrabamine, hydrobromide, hydrochloride, hydroxynaphthoate, iodide

- 572
- isethionate, lactate lactobionate malate, maleate
 mandelate, mesylate, methyl bromide methyl nitrate
 methyl sulphate mucate napsylate nitrate pamoate
 (embonate), pantothenate phosphate/diphosphate,
 5 polygalacturonate, salicylate stearate subacetate
 succinate sulphate tannate tartrate, theoclate
 triethiodide, benzathine chloroprocaine, choline,
 diethanolamine ethylenediamine meglumine, procaine,
 aluminium calcium lithium magnesium potassium
 10 sodium and zinc (see also "Pharmaceutical salts" by
 Berge S M et al (1997) J Pharm Sci 66 1-19 the
 content of which is incorporated into the present
 invention by way of reference)
- 15 The use of a prodrug of a compound according to the
 invention is also envisaged (See in particular
 Bundgaard et al Acta Pharm Suec 1987 24 233-
 246)
- 20 Mixtures of compounds are also envisaged

**Pharmaceutical formulation of the compounds of the
 invention**

- The compounds of the invention are administered in the
 25 form of compositions that are appropriate for the
 nature and seriousness of the complaint to be treated
 The daily dosage in man is usually between 2 mg and 1 g
 of product which can be absorbed in one or more
 intakes The compositions are prepared by methods that
 30 are common to those skilled in the art and generally
 comprise 0.5 to 60% by weight of active principle
 (compound of formula I) and 40 to 99.5% by weight of
 pharmaceutically acceptable vehicle The compositions
 of the present invention are thus prepared in forms
 35 that are compatible with the desired route of
 administration By way of example, the following
 pharmaceutical forms may be envisaged, although the
 list given below is not limiting

58

573

1) Forms for oral administration

Tablets cachets sachets of powder for drinkable suspension, gel capsules, gastro-resistant gel capsules, sustained-release forms emulsions HPMR wafer capsules
5 or gel capsules lyophilizates to be melted under the tongue drinkable solutions suspensions and sachets of powder for a drinkable solution

The powders, tablets cachets or encapsulated forms
10 preferably contain from 5% to 70% of active principle Suitable supports are for example magnesium carbonate magnesium stearate talc, lactose sugar, pectin dextrin starch gum tragacanth, methylcellulose sodium carboxymethylcellulose low-melting wax cocoa butter
15 and the like

The tablets powders cachets and capsules can be used as a unit dosage for oral administration

20 In the powders the support is a finely divided solid which is in a mixture with the finely divided compound of general formula I

In the tablets, the active compound is mixed with the
25 support which has the required binding properties in a suitable amount, and the mixture is then tableted into the required shape and size

The aqueous solutions for oral administration can be
30 prepared by dissolving the active principle and adding if necessary, dyes flavour enhancers flavourings stabilizers, thickeners etc By way of example the active principle can be dispersed in the form of finely divided powder in water with a viscous material such as
35 synthetic gums resins methylcellulose sodium carboxymethylcellulose and other suspension agents known in the pharmaceutical field

2) Forms for parenteral administration

Intravenous route

Aqueous solutions, water/co-solvent solutions, solutions using one or more solubilizing agents, colloidal suspensions, emulsions nanoparticulate suspensions which can be used for injecting sustained-release forms dispersed forms and liposomes

Sterile solutions of the active principle in water and/or propylene glycol can be mentioned as examples of liquid preparations which are suitable for parenteral administration. The liquid preparations can also be formulated in the form of aqueous solutions of polyethylene glycol

15

Subcutaneous/intramuscular route

In addition to the forms that can be used intravenously which can also be used for the subcutaneous and intramuscular routes other types of forms such as suspensions, dispersed forms, sustained-release gels and sustained-release implants can also be used

20

3) Forms for topical administration

Among the most common topical forms are creams, gels (aqueous phases gelled with polymers) patches, which are dressings to be stuck directly on the skin and which can be used for treating dermatoses without percutaneous penetration of the active substance, sprays emulsions and solutions

30

4) Forms for pulmonary administration

Distinguished in this category are forms such as solutions for aerosols powders for inhalers and other suitable forms

35

5) Forms for nasal administration

This relates especially to solutions for drops

6) Forms for rectal administration

Suppositories and gels will be selected, inter alia

For the preparation of suppositories a low-melting wax, such as a mixture of fatty acid glycerides and cocoa butter is melted in a first stage and the active principle is then dispersed therein for example with mechanical stirring. The molten homogeneous mixture is then poured into moulds of appropriate shape and then left to cool and solidify.

It may also be envisaged to use forms allowing the administration of ophthalmic solutions or allowing the administration of the active principle via the vaginal route.

Another important category of pharmaceutical form which can be used in the context of the present invention relates to forms for improving the solubility of the active principle. By way of example it may be envisaged to use aqueous solutions of cyclodextrin and more particularly forms comprising hydroxypropyl beta cyclodextrin. A detailed review of this type of pharmaceutical form is given in the article published under the reference *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1142-1169, 85 (11), 1996 and incorporated into the present patent application by way of reference.

The various pharmaceutical forms recommended above are described in detail in the book « Pharmacie galénique [Pharmaceutical pharmacy] » by A. Lehir (published by Masson 1992 (6th edition), which is incorporated into the present patent application by way of reference.

Synthesis of the compounds of the present invention

A subject of the invention is also a process for preparing the compounds according to the invention as illustrated in the reaction schemes below. The starting

589

materials are commercially available or can be synthesized by standard methods

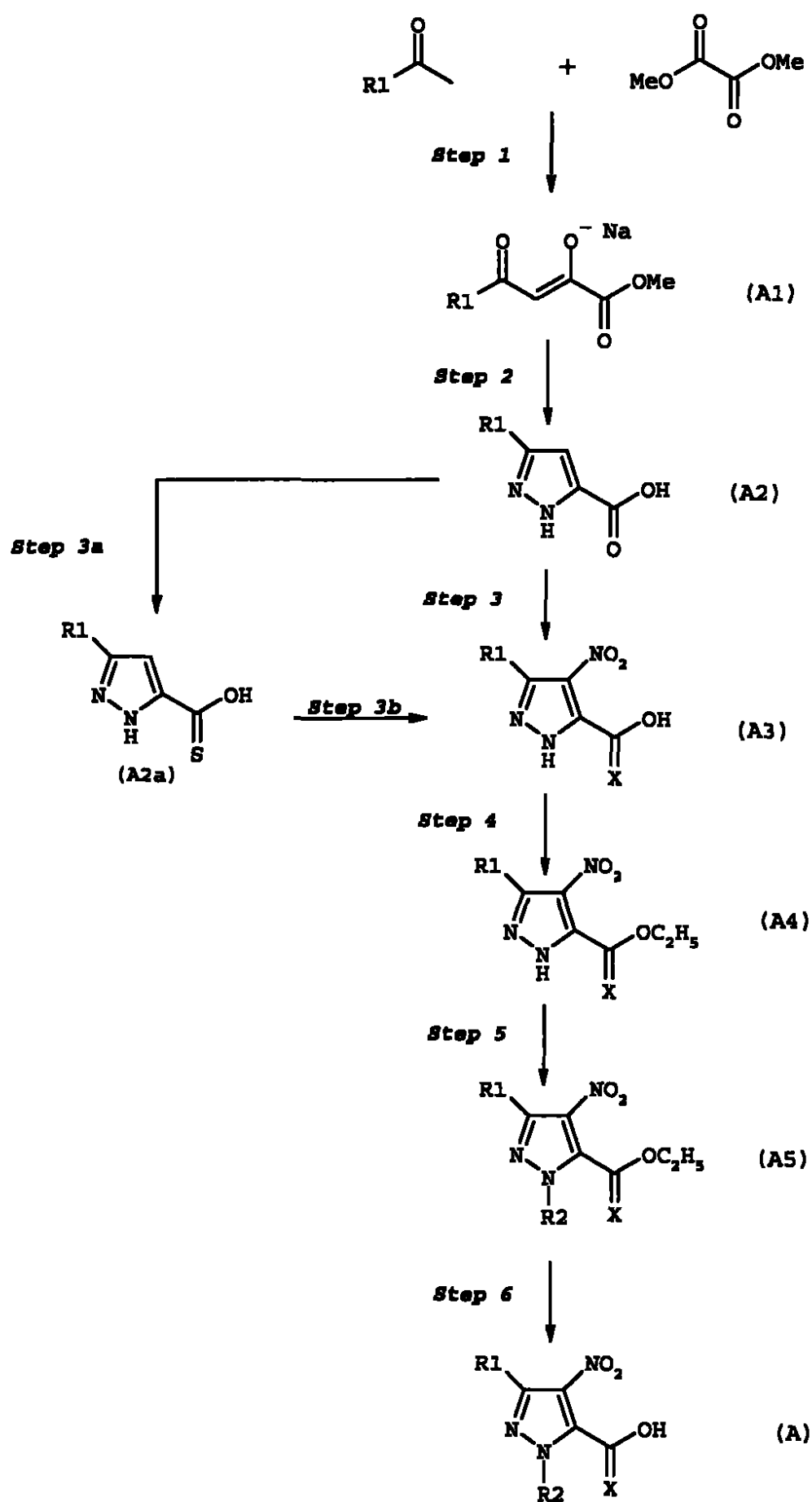
576

Reaction scheme 1

5 In the description which follows each of the
steps of the reaction scheme is described in general
terms and is then exemplified in certain cases with
reference to the compound 1-ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-
6 7-dihydro-1H-pyrazolo[4 3-e][1 4]diazepin-8-one (R1 =
10 isopropyl R2 = ethyl R3 = phenyl) However, it is
clear that this process similarly applies to the other
compounds the starting materials being chosen in an
appropriate manner (it being possible for the reactive
functions, if any to be protected in a conventional
15 manner)

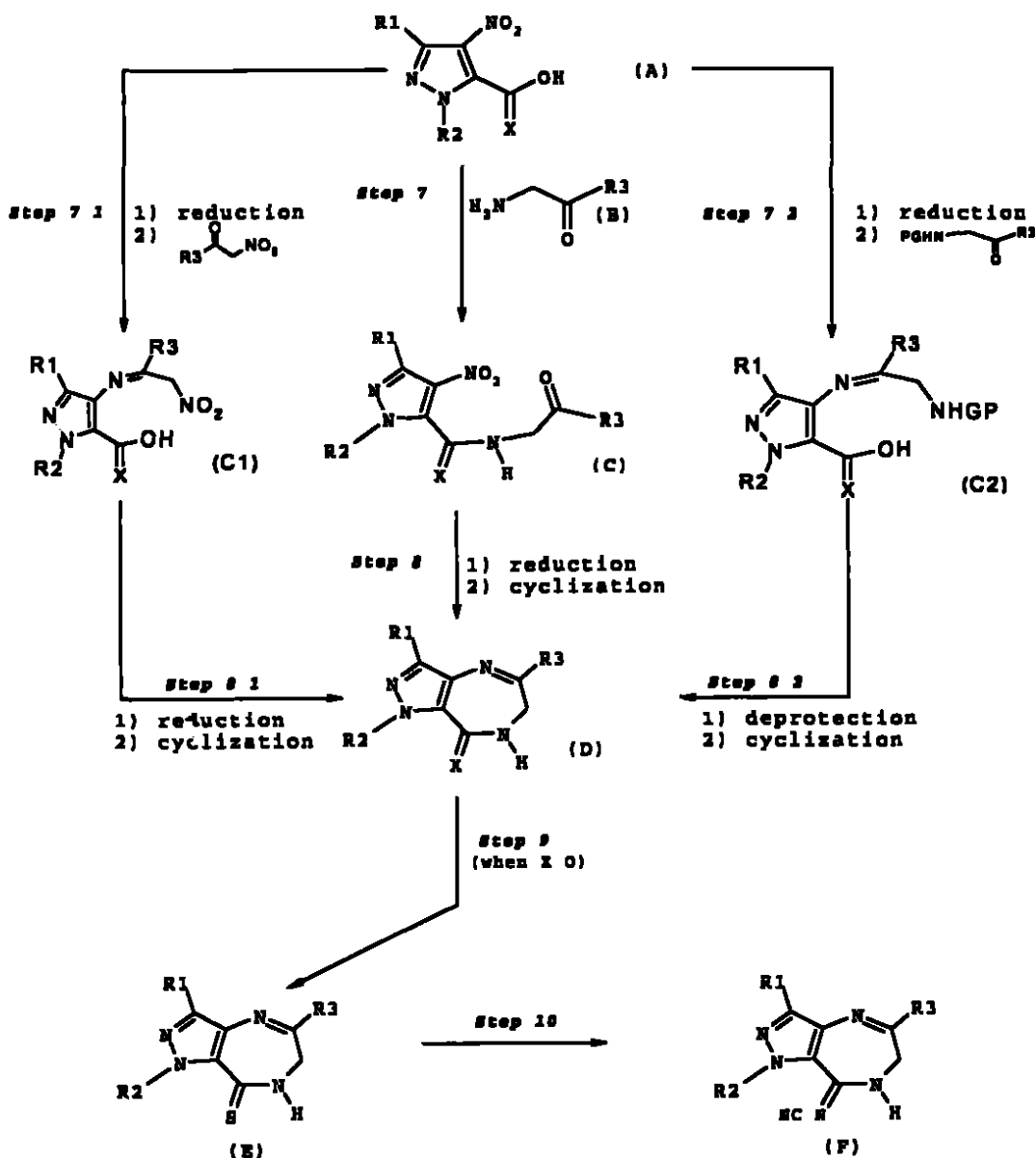
Reaction scheme 1

577



(Reaction scheme 1 cont)

518

Step 1

An R₁-methyl ketone in which R₁ is one of the substituents of the compound of general formula I, is reacted with a dimethyl oxalate in the presence of sodium to give the compound of general formula A1

By way of example 0.37g (0.0138 mol) of sodium is dissolved in 40 ml of anhydrous ethanol under nitrogen at room temperature 1.86 ml (13.6 mmol) of dimethyl oxalate in 10 ml of anhydrous ethanol are added 1.47 ml (13.6 mmol) of isopropyl methyl ketone are added The reaction mixture is left stirring overnight at room temperature and then evaporated to dryness The

product obtained is isolated in the form of an amorphous orange powder (compound A1 in which R1 = isopropyl) m = 3.1 g (100%)

MS (ES+) m/z = 185

5 Rf (CH₂Cl₂ / acetone 90/10) = 0.91

Step 2

A cyclization of compound A1 is then carried out, for example with hydrazine sulphate in the presence of potassium hydroxide, to give a pyrazole nucleus (A2) comprising the substituent R1

By way of example 0.98 g (14.8 mmol) of potassium hydroxide are dissolved in 7.5 ml of H₂O and the reaction medium is cooled to 0°C. 3.1 g (14.8 mmol) of compound A1 (R1 = isopropyl) are added portionwise and the mixture is stirred for 30 min at 0°C. 1.94 g (14.8 mmol) of hydrazine sulphate are added and the mixture is then stirred for 45 min at 0°C. After filtration the precipitate is rinsed with a small amount of water and then dried to give 0.93 g (13%) of a white powder (compound A2)

¹H NMR (DMSO 400 MHz)

1.2 ppm (6H d) 2.95 ppm (1H m) 6.45 ppm (1H s)
12.3 ppm (1H m)

25

Step 3a

Step 3a is an alternative step to step 9 described below. It allows the introduction of a sulphur atom into the position of the substituent X from the first steps of the synthesis. This thionation is thus carried out directly on compound A2 to give compound A2a

Steps 3 and 3b

A nitration of the pyrazole nucleus of compound A2a or A2 is then carried out for example by reacting one of these latter compounds with a nitrate such as sodium nitrate. Compound A3 is thus obtained

For example, 100 ml of concentrated H₂SO₄ are introduced into a round-bottomed flask. The flask is

cooled to 0°C and 10.09 g (0.065 mol) of compound A2 (R1 = isopropyl) (0.065 mol) are added followed by addition of 16.5 g (0.195 mol) of NaNO₂. The mixture is brought to room temperature and stirred for 24 h. The reaction medium is poured slowly into 200 ml of ice-cold water while cooling the flask if necessary and is left stirring for 30 min. The precipitate is filtered off and rinsed with H₂O. After drying, 4.25 g (33%) of a white powder are obtained (compound A3 in which R1 = isopropyl).

MS (ES-) m/z = 198

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

1.3 ppm (6H, d), 3.5 ppm (1H, m), 13.9 ppm (2H, m)

15 Step 4

In this step, the esterification of compound A3 is carried out. This can be obtained by reacting compound A3 with ethanol in acidic medium. Compound A4 is thus obtained.

20 By way of example, a mixture of 4.25 g of compound A3 (0.021 mol), 24 ml of ethanol and 2.3 ml of concentrated H₂SO₄ is refluxed in a round-bottomed flask for 4.5 h. After evaporation, the reaction medium is taken up in CH₂Cl₂ and washed with water. After drying over MgSO₄, the organic phase is filtered and then concentrated to dryness to give 4 g (83%) of a powder (compound A4 in which R1 = isopropyl).

MS (ES+) m/z = 228

Rf (CH₂Cl₂ / MeOH 95/5) = 0.52

30

Step 5

The pyrazole A4 is alkylated by reacting it with a compound of the type R2-hal in which R2 is as defined for the compound of general formula I and hal is a halogen. Compound A5 is thus obtained.

35 By way of example, 2.77 g (0.02 mol) of K₂CO₃ are added under a stream of nitrogen to a solution of 4 g (0.02 mol) of compound A4 in 40 ml of anhydrous DMF followed by addition of 1.76 ml (0.022 mol) of

iodoethane The reaction medium is heated at 60°C for 16.5 h. After filtering off the precipitate, the filtrate is taken up in ethyl ether (100 ml) and this organic phase is washed with water and dried over MgSO_4 after which it is filtered and then concentrated to dryness to give 4 g of an oily compound.

This crude product is purified by flash chromatography on a column of silica (silica gel 60) using the following elution gradient from 50/50 CH_2Cl_2 /heptane to 80/20 CH_2Cl_2 /heptane to give 2.92 g (57%) of a yellow oil (compound A5 in which R_1 = isopropyl, R_2 = ethyl).

MS (ES+) m/z = 256

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

1.3 ppm (6H, d), 1.35 ppm (3H, t), 1.45 ppm (3H, t), 3.45 ppm (1H, m), 4.2 ppm (2H, q), 4.45 ppm (2H, q)

Step 6

In this step hydrolysis of the ester function is carried out, for example by reacting compound A4 or A5 with sodium hydroxide. This gives compound A.

By way of example, 2.92 g (0.011 mol) of compound A5 are introduced into 15 ml of methanol in a round-bottomed flask followed by addition of a solution of 0.68 g (0.0165 mol) of sodium hydroxide in 15 ml of water. The mixture is stirred at room temperature for 3 h. After evaporating off the methanol, the residue is taken up in CH_2Cl_2 to which is added an identical volume of water and it is then acidified (with stirring) with concentrated HCl (36%). After separation of the phases by settling, the organic phase is dried over Na_2SO_4 and concentrated to dryness to give 2.3 g of a white powder (92%) (compound A).

MS (ES-) m/z = 226

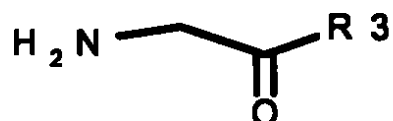
^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

1.2 ppm (6H, d), 1.35 ppm (3H, t), 3.35 ppm (1H, m), 4.15 ppm (2H, q)

Step 7

582

In this step compound A is reacted with compound B of general formula



5

in which R³ is one of the substituents of the compound of general formula I. Preferably, a hydrochloride of compound B is used. The compound of formula C is thus obtained

By way of example 1 g (4 mmol) of compound A (R¹ = isopropyl, R² = ethyl) is dissolved in a mixture of 25.7 ml of THF and 1.4 ml of DMF followed by addition, under nitrogen, of 0.51 g (4 mmol) of N-hydroxysuccinimide. The reaction medium is cooled to 0°C in order to add 0.91 g (4 mmol) of dicyclohexylcarbodiimide portionwise. The mixture is stirred overnight at room temperature. The precipitate formed is filtered off and the filtrate is evaporated to dryness. The residue is taken up in 20 ml of CH₂Cl₂ and 0.75 g (4 mmol) of 2-aminoacetophenone hydrochloride are added under nitrogen. The reaction medium is cooled to 0°C. 0.61 ml (4 mmol) of triethylamine is then added and the mixture is stirred at room temperature for 3 h. The reaction medium is poured into H₂O with stirring. After extraction with dichloromethane, washing with water and drying over Na₂SO₄, the organic phase is evaporated to dryness to give 1.3 g (86%) of a white powder (compound C).

MS (ES⁺) m/z = 345

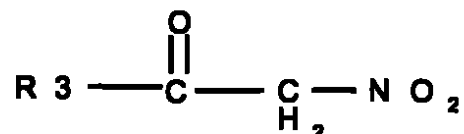
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1.35 ppm (6H, d), 1.5 ppm (3H, q), 3.55 ppm (1H, m), 4.3 ppm (2H, q), 5 ppm (2H, d), 7.5 ppm (2H, t), 7.65 ppm (1H, d), 7.7 ppm (1H, m), 8 ppm (2H, d)

Note: The compound H₂NCH₂C(O)R³ is in fact in the form H₂NCH₂C(O)R³R^{3'} in which R^{3'} expresses the saline, solvated or hydrated form of the compound.

Step 7 1 and production of compound C1

This an alternative step to step 7 and to the synthesis of compound C A reduction of the amine portion of compound A is carried out followed by a
 5 reaction with a compound having the following general formula

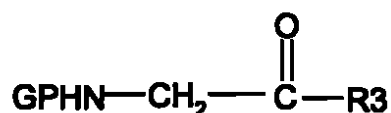


in which R3 is as defined above to give compound C1

10

Step 7 2 and production of compound C2

This is another alternative step to step 7 and to the synthesis of compound C A reduction of compound A is carried out, followed by a reaction with a compound
 15 having the following general formula



in which R3 is as defined above and GP is a protecting group of t-butyl carbamate, trifluoroacetamide or
 20 acetamide type to give compound C2

Step 8

In this step, compound C is cyclized to give
 25 compound D

By way of example 1.3 g (3.7 mmol) of compound C (R1 = isopropyl R2 = ethyl R3 = phenyl) in a mixture of 30 ml of ethanol and 7 ml of H₂O are introduced into a round-bottomed flask followed by addition of 2.2 g
 30 (3.9 mmol) of iron and 0.5 ml of conc (36%) HCl The reaction medium is refluxed for 1 h 15 min The iron is removed by filtration The filtrate is concentrated to dryness and the residue is taken up in CH₂Cl₂ and washed twice with 70 ml of water and then with saturated NaCl
 35 solution the organic phase is dried over Na₂SO₄,

filtered and evaporated to dryness to give an amorphous red powder (m = 0.9 g)

This crude product is purified by flash chromatography on a column of silica (silica gel 60) using the following elution gradient 98/2 CH₂Cl₂/acetone to 90/10 CH₂Cl₂/acetone

The pink powder obtained after evaporation is taken up in the minimum amount of diethyl ether and then filtered. After drying 0.35 g (32%) of a beige-coloured powder is isolated (compound D)

MS (ES+) m/z = 297

m.p. = 157.2°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1.4 ppm (6H, d), 1.5 ppm (3H, t), 3.35 ppm (1H, m)
4.1 ppm (2H, d), 4.55 ppm (2H, q), 6.25 ppm (1H, m)
7.45 ppm (3H, m), 8 ppm (2H, m)

Step 8.1

Step 8.1 is an alternative step to step 8. Here compound C1 is cyclized to give compound D.

Step 8.2

This is a second alternative step to step 8 in which deprotection is carried out followed by cyclization of compound C2 to give compound D.

Step 9

Step 9 is used only when it is desired to obtain a compound of formula I in which X is S. Compounds of this type are obtained by reacting compound D in which X is O, with a suitable reagent for carrying out the thionation. By way of example Lawesson's reagent can be used. A compound of formula E is thus obtained.

By way of example 0.2 g (0.67 mmol) of compound D (R1 = isopropyl, R2 = ethyl, R3 = phenyl) is dissolved in 7 ml of toluene over sieves, and 0.54 g (1.34 mmol) of Lawesson's reagent is added. The mixture is refluxed for 16.5 h. The reaction medium is cooled to room temperature, 2 ml of 5% HCl are then added followed by

25 ml of methanol and 25 ml of cyclohexane the mixture is stirred, the precipitate is then filtered off and the two phases are separated by settling. The methanol phase is evaporated. The residue is taken up in ethyl acetate and washed with water. The organic phase is dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated.

The crude product is purified by flash chromatography on a column of silica (silica gel 60) 80/20 cyclohexane/ethyl acetate. After evaporation 0.15 g (75%) of a yellow powder is obtained (compound E).

MS (ES+) m/z = 313

m_p = 164°C

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz),

1.4 ppm (6H, d), 1.5 ppm (3H, t), 3.3 ppm (1H, m), 4.2 ppm (2H, m), 4.8 ppm (2H, q), 7.45 ppm (3H, m), 8 ppm (2H, d), 8.3 ppm (1H, m).

Step 10

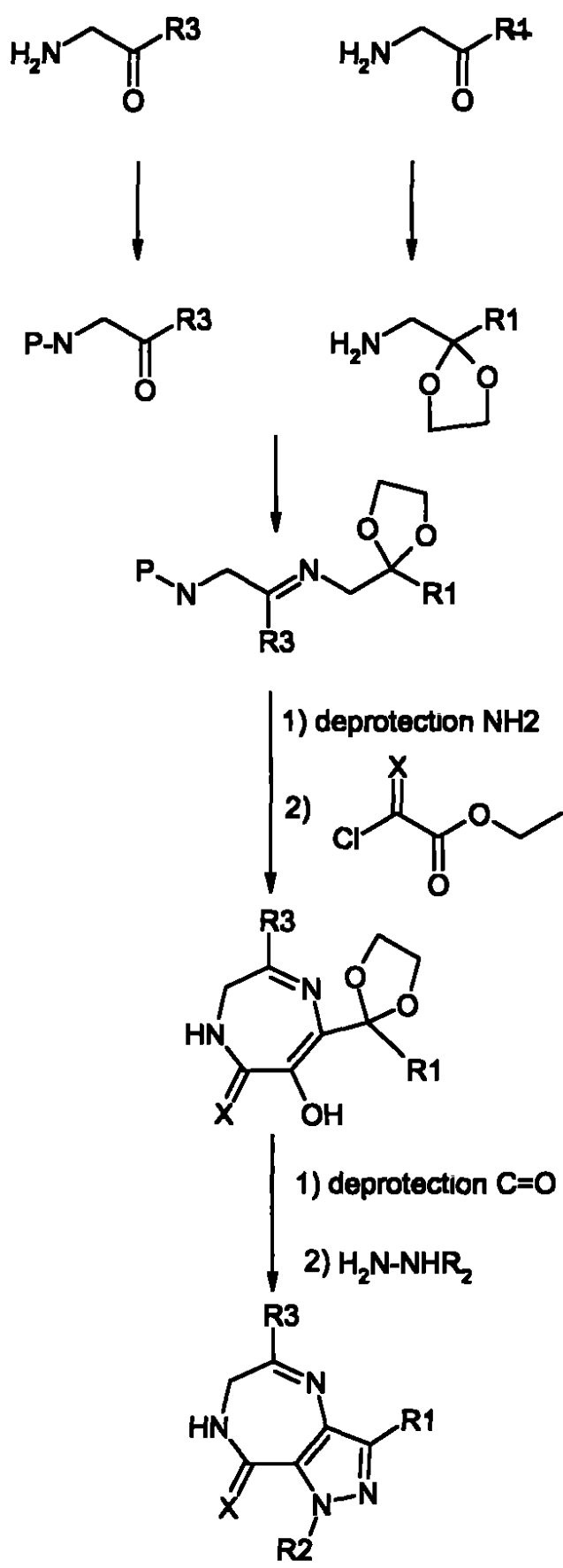
Step 10 is used when it is desired to obtain a compound of formula I in which X is N-CN. Compounds of this type are obtained by reacting compound E with bis(triphenyltin)carbodiimide. A compound of formula F is thus obtained.

Reaction scheme 2

This is an alternative method for the synthesis of the compounds of general formula I in which X is O or S. This alternative method is illustrated in the scheme below.

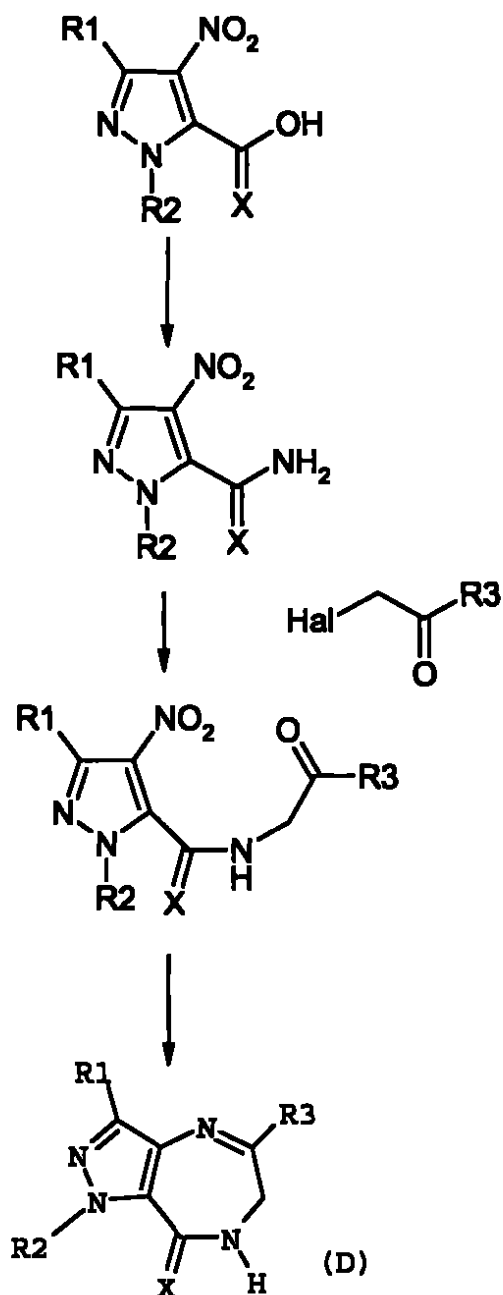
Reaction scheme 2

586



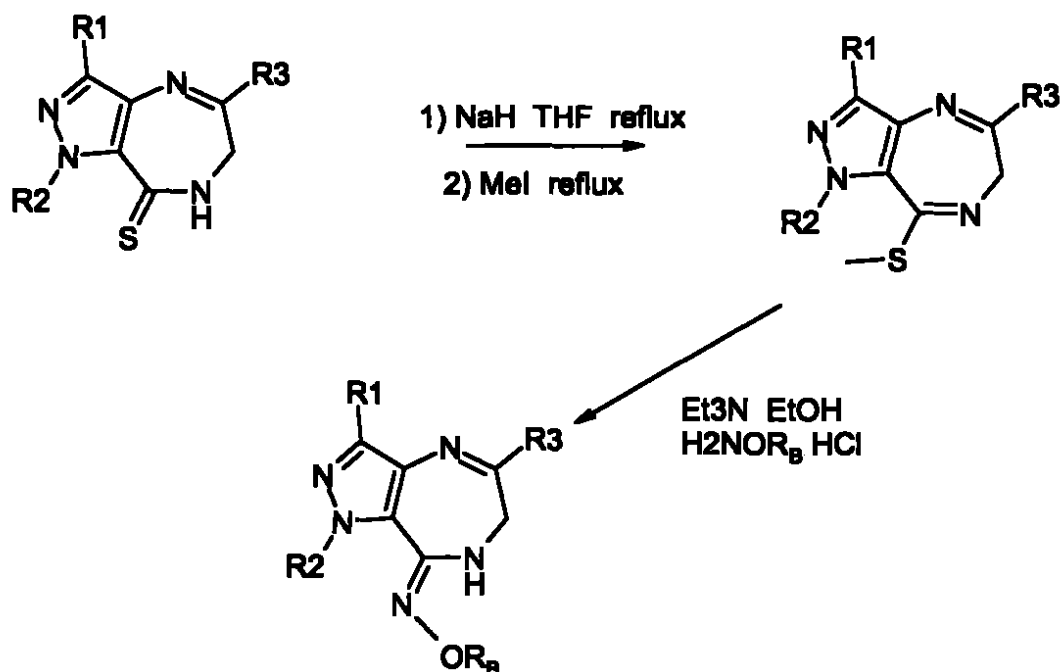
Reaction scheme 3

This is another method for synthesizing compounds of general formula I in which X is O or S. This method is illustrated in summary form in the scheme given below. A more detailed description of this synthesis is given in US patent 5 272 147 the content of which is incorporated into the present patent application by way of reference.

Reaction scheme 3

Reaction scheme 4

The scheme below illustrates a possible route for synthesizing the compounds of general formula I in which X is N-OR₈. Additional details regarding this type of synthesis are given in J Med Chem 1999 42 2909-2919 which is incorporated into the present patent application by way of reference

Reaction scheme 4

10

EXAMPLESEXAMPLE 1

1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

15 (R₁ = methyl R₂ = ethyl R₃ = 4-methoxyphenyl)

Step 7 (Reaction scheme 1)

0.5 g (2.5 mmol) of 2-ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid (see J Med Chem 16, 1973 1346-1354 or USP 3 700 657) is reacted with 0.5 g of 2-amino-4-methoxyacetophenone hydrochloride to give 0.78 g (90%) of an amide of type C (see reaction scheme 1) in which R₁, R₂ and R₃ are as defined in this example

m.p. 151°C

Analysis calculated for $C_{16}H_{18}N_4O_5$

C 55.49 H, 5.24 N, 16.11 O, 23.10

found C, 55.45 H, 5.44 N 16.09 O 22.9

Step 8 (Reaction scheme 1)

5 0.6 g (1.73 mmol) of amide C is refluxed with
1.04 g of iron and 0.173 ml of 36% HCl in an
ethanol/water mixture to give 0.35 g (70%) of the
expected product D (see scheme)

m.p. 178°C

10 MS (ES⁺) m/z = 299

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz),

7.8 ppm (2H, d) 6.9 ppm (2H, d) 6 ppm (1H, t),
4.5 ppm (2H, q), 4.2 ppm (2H, d) 3.8 ppm (3H, s)
2.4 ppm (3H, s) 1.45 ppm (3H, t)

15

EXAMPLE 2

5-(4-Bromophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-
pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R₁ = methyl, R₂ = ethyl, R₃ = 4-bromophenyl)

20 Step 7 (Reaction scheme 1)

0.5 g (2.5 mmol) of 2-ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-
pyrazole-3-carboxylic acid is reacted with 0.51 g of
2-amino-4-bromoacetophenone hydrochloride to give
0.57 g (60%) of an amide of type C (see reaction scheme
25 1) in which R₁, R₂ and R₃ are as defined in this
example

m.p. 184°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8.0 ppm (1H, s) 7.8 ppm (2H, d) 7.6 ppm (2H, d)
30 4.9 ppm (2H, s), 4.3 ppm (2H, q) 2.5 ppm (3H, s),
1.5 ppm (3H, t)

Analysis calculated for $C_{15}H_{15}BrN_4O_4$

C, 45.59 H, 3.83 Br, 20.22, N, 14.18, O 16.19

found C, 45.42 H 3.74 Br, 19.99 N 14.11,

35 O 16.22

Step 8 (Reaction scheme 1)

0.475 g (1.2 mmol) of amide C is refluxed with
0.721 g of iron and 0.12 ml of 36% HCl in an

ethanol/water mixture to give 0.25 g (60%) of the expected product D (see scheme)

m.p. 223°C

MS (ES⁺) m/z = 348

5 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7.8 ppm (2H, d), 7.5 ppm (2H, d), 6.2 ppm (1H, s)
4.5 ppm (2H, q), 4.0 ppm (2H, s), 2.3 ppm (3H, s)
1.4 ppm (3H, t)

10 **EXAMPLE 3**

5-(4-Bromophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R1 = methyl, R2 = ethyl, R3 = naphthyl)

Step 7 (Reaction scheme 1)

15 0.45 g (2.25 mmol) of 2-ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid is reacted with 0.5 g of 2-amino-1-naphth-2-ylethanone chloride to give 0.588 g (75%) of an amide of type C (see reaction scheme 1) in which R1, R2 and R3 are as defined in this example

20 Rf (5/5 cyclohexane/EtOAc) = 0.25

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8.6 ppm (1H, t), 8.0 ppm (7H, m), 5.15 ppm (2H, d), 4.4 ppm (2H, q), 2.6 ppm (3H, s), 1.5 ppm (3H, t)

Step 8 (Reaction scheme 1)

25 0.58 g (1.58 mmol) of amide C is refluxed with 0.948 g of iron and 0.158 ml of 36% HCl in an ethanol/water mixture to give 0.32 g (79%) of the expected product D (see reaction scheme 1)

m.p. 193°C

30 MS (ES⁺) m/z = 319

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8.2 ppm (2H, m), 7.8 ppm (3H, m), 7.5 ppm (2H, m),
6.4 ppm (1H, t), 4.5 ppm (2H, q), 4.2 ppm (2H, d),
2.4 ppm (3H, s), 1.45 ppm (3H, t)

35

EXAMPLE 4

5-(3-Chlorothiophen-2-yl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R1 = methyl, R2 = ethyl, R3 = chlorothiienyl)

Step 7 (Reaction scheme 1)

0 235 g (1 18 mmol) of 2-ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid is reacted with 0 5 g of 2-amino-1-(3-chloro-2-thiophenyl)ethanone hydrochloride to give 0 32 g (76%) of an amide of type C (see reaction scheme 1) in which R1, R2 and R3 are as defined in this example

Rf (5/5 cyclohexane/EtOAc) = 0 53

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

10 7 9 ppm (1H, m) 7 7 ppm (1H, d) 7 1 ppm (1H, d)
5 0 ppm (2H, d), 4 45 ppm (2H, q) 2 6 ppm (3H s)
1 5 ppm (3H t)

Step 8 (Reaction scheme 1)

0 31 g (0 87 mmol) of amide C is refluxed with 0 52 g of iron and 0 087 ml of 36% HCl in an ethanol/water mixture to give 0 135 g (50%) of the expected product D (see reaction scheme 1)

m p 213°C

MS (ES⁺) m/z = 309

20 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7 4 ppm (1H d) 6 9 ppm (1H, d) 6 1 ppm (1H t)
4 55 ppm (2H, q) 4 3 ppm (2H, d) 2 4 ppm (3H s),
1 45 ppm (3H t)

EXAMPLE 5

Methyl 3-(1-ethyl-3-methyl-8-oxo-1,6,7 8-tetrahydro-pyrazolo[4 3-e][1 4]diazepin-5-yl)propanoate

(R1 = methyl, R2 = ethyl R3 = methyl propanoate)

Step 7 (Reaction scheme 1)

30 0 44 g (2 21 mmol) of 2-ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid is reacted with 0 41 g (1 eq) of methyl 5-amino-4-oxopentanoate hydrochloride to give 0 63 g (87%) of an amide of type C (see reaction scheme 1) in which R1, R2 and R3 are as defined in this example

Rf (95/5 CH₂Cl₂/methanol) = 0 48

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7.7 ppm (1H m), 4.4 ppm (2H d), 4.3 ppm (2H, q),
 3.7 ppm (3H s), 2.85 ppm (2H, dd), 2.7 ppm (2H dd)
 2.5 ppm (3H s), 1.5 ppm (3H t)

Step 8 (Reaction scheme 1)

5 0.6 g (1.83 mmol) of amide C is refluxed with
 1.1 g of iron and 0.18 ml of 36% HCl in an
 ethanol/water mixture to give 0.42 g (83%) of the
 expected product D (see reaction scheme 1)

m.p. 68°C

10 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

6.7 ppm (1H t), 4.5 ppm (2H q), 3.8 ppm (3H,
 s), 3.55 ppm (2H, d), 2.85 ppm (2H, t), 2.7 ppm (2H
 t), 2.2 ppm (3H s), 1.45 ppm (3H, t)

15 **EXAMPLE 6**

5-(4-Chlorophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-
 1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

R₁ = methyl R₂ = ethyl R₃ = 4-chlorophenyl

Step 7 (Reaction scheme 1)

20 0.5 g (2.5 mmol) of 2-ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-
 pyrazole-3-carboxylic acid is reacted with 0.517 g
 (1 eq) of 2-amino-4-chloroacetophenone hydrochloride
 to give 0.5 g (57%) of an amide of type C (see scheme)
 in which R₁, R₂ and R₃ are as defined in this example

25 R_f (5/5 cyclohexane/EtOAc) = 0.55

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8.0 ppm (3H, d), 7.5 ppm (2H d), 4.95 ppm (2H
 d), 4.35 ppm (2H, q), 2.5 ppm (3H s), 1.5 ppm (3H t)

Step 8 (Reaction scheme 1)

30 0.45 g (1.28 mmol) of amide C is refluxed with
 0.77 g of iron and 0.128 ml of 36% HCl in an
 ethanol/water mixture to give 0.27 g (70%) of the
 expected product D (see scheme)

m.p. 215°C

35 MS (ES⁺) m/z = 303

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz),

7.9 ppm (2H d), 7.5 ppm (2H, d), 6 ppm (1H t)
 4.5 ppm (2H q), 4.1 ppm (2H, d), 2.4 ppm (3H s)
 1.45 ppm (3H t)

EXAMPLE 7

5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R1 = methyl, R2 = ethyl, R3 = 4-aminophenyl)

5 Step 7 (Reaction scheme 1)

0.5 g (2.5 mmol) of 2-ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid is reacted with 0.540 g (1 eq) of 2-amino-4-nitroacetophenone hydrochloride to give 0.45 g (50%) of an amide of type C (see scheme) in which R1, R2 and R3 are as defined in this example

Rf(EtOAc) = 0.9

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8.4 ppm (2H, d), 8.2 ppm (2H, d), 8.0 ppm (1H, m),
5.0 ppm (2H, d), 4.4 ppm (2H, q), 2.5 ppm (3H, s),
1.5 ppm (3H, t)

15 Step 8 (Reaction scheme 1)

0.38 g (1.05 mmol) of amide C is refluxed with 0.63 g of iron and 0.105 ml of 36% HCl in an ethanol/water mixture to give 0.12 g (40%) of the expected product D (see scheme)

m.p. 212°C

MS (ES⁺) m/z = 284

¹H NMR (DMSO, 400 MHz),

8.2 ppm (1H, t), 7.8 ppm (2H, d), 6.6 ppm (2H, d),
25 5.8 ppm (2H, s), 4.5 ppm (2H, q), 3.9 ppm (2H, d),
2.3 ppm (3H, s), 1.45 ppm (3H, t)

EXAMPLE 8

1-Ethyl-5-(4-fluorophenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R1 = methyl, R2 = ethyl, R3 = 4-fluorophenyl)

30 Step 7 (Reaction scheme 1)

0.1 g (0.53 mmol) of 2-ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid is reacted with 0.1 g of 2-amino-4'-fluoroacetophenone hydrochloride to give 0.17 g (96%) of an amide of type C (see scheme) in which R1, R2 and R3 are as defined in this example

Rf (5/5 cyclohexane/EtOAc) = 0.45

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz),

8 0 ppm (2H m), 7 9 ppm (1H m) 7 15 ppm (2H m) 4 95 ppm (2H d), 4 3 ppm (2H q), 2 5 ppm (3H s) 1 5 ppm (3H t)

Step 8 (Reaction scheme 1)

5 0 16 g (0 48 mmol) of amide C is refluxed with 0 287 g of iron and 0 048 ml of 36% HCl in an ethanol/water mixture to give 0 08 g (58%) of the expected product D (see scheme)

m p 174°C

10 MS (ES⁺) m/z = 287

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz),

8 0 ppm (2H m), 7 15 ppm (2H, m), 6 7 ppm (1H, t), 4 5 ppm (2H q), 4 1 ppm (2H d) 2 4 ppm (3H s) 1 5 ppm (3H t)

15

EXAMPLE 9

5-(3-Bromophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1 4]diazepin-8-one

(R1 = methyl R2 = ethyl, R3 = 3-bromophenyl)

20 Step 7 (Reaction scheme 1)

0 08 g (0 4 mmol) of 2-ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid is reacted with 0 1 g (1 eq) of 2-amino-3'-bromoacetophenone hydrochloride to give 0 16 g (100%) of an amide of type C (see scheme) in which R1 R2 and R3 are as defined in this example

Rf (98/2 CH₂Cl₂/MeOH) = 0 29

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

30 8 15 ppm (1H s) 7 9 ppm (2H, m) 7 8 ppm (1H, m), 7 4 ppm (1H m) 5 0 ppm (2H, d) 4 3 ppm (2H, q) 2 6 ppm (3H s), 1 5 ppm (3H, t)

Step 8 (Reaction scheme 1)

35 0 16 g (0 4 mmol) of amide C is refluxed with 0 24 g of iron and 0 04 ml of 36% HCl in an ethanol/water mixture to give 0 06 g (43%) of the expected product D (see scheme)

m p 173°C

MS (ES⁺) m/z = 348

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

594

595
608

8.1 ppm (1H, m), 7.9 ppm (1H, m), 7.6 ppm (1H, m),
7.4 ppm (1H, m), 7.25 ppm (1H, s), 6.3 ppm (1H, t) 4.6
ppm (2H, q) 4.1 ppm (2H, d), 2.4 ppm (3H, s) 1.5 ppm
(3H, t)

5

EXAMPLE 10

3-Methyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-
pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R1 = methyl, R2 = propyl, R3 = phenyl)

10 Step 7 (Reaction scheme 1)

0.37 g (1.6 mmol) of 5-methyl-4-nitro-2-propyl-2H-
pyrazole-3-carboxylic acid is reacted with 0.28 g
(1.6 mmol) of 2-aminoacetophenone hydrochloride to give
0.54 g (96%) of an amide of type C (see scheme) in
15 which R1, R2 and R3 are as defined in this example

R_f (90/10 CH₂Cl₂/acetone) = 0.7

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz),

8 ppm (2H, d) 7.85 ppm (1H, t), 7.65 ppm (1H, m)
20 7.55 ppm (2H, m) 5 ppm (2H, d) 4.25 ppm (2H, t),
2.55 ppm (3H, s) 1.9 ppm (2H, m) 0.9 ppm (3H, t)

Step 8 (Reaction scheme 1)

0.138 g (0.42 mmol) of amide C is refluxed with
0.28 g of iron and 0.05 ml of 36% HCl in an
25 ethanol/water mixture to give 0.072 g (61%) of the
expected product D (see scheme)

m.p. 171°C

MS (ES⁺) m/z = 283

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

30 8 ppm (2H, d), 7.55 ppm (3H, m), 6.65 ppm (1H, t),
4.5 ppm (2H, t) 4.15 ppm (2H, d), 2.4 ppm (3H, s),
1.9 ppm (2H, m), 0.9 ppm (3H, t)

EXAMPLE 11

35 1-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-
1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R1 = methyl, R2 = 2-hydroxyethyl, R3 = phenyl)

Step 5 (Reaction scheme 1)

6.3 g (33.8 mmol) of a pyrazole of type A4 in which R1 is a methyl (see J O C (1956) 21 833-835, Gazz Chim Ital (1945) 75 121-131) are reacted
 5 with 8.48 g (40.5 mmol) of commercial 2-(2-bromoethoxy)tetrahydro-2H-pyran to give 3.44 g (31%) of a pyrazole A5 (see scheme) in which R1 and R2 are as defined in this example

Rf (95/5 CH₂Cl₂/acetone) = 0.47

10 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

4.55-4.35 ppm (5H, m) 4 ppm (1H, m) 3.7-3.4 ppm (3H, m) 2.5 ppm (3H, s) 1.8-1.55 ppm (6H, m), 1.5 ppm (3H, t)

Step 6 (Reaction scheme 1)

15 1.1 g (3.4 mmol) of pyrazole A5 are reacted with 0.2 g (5.1 mmol) of sodium hydroxide in a mixture of methanol and water to give 0.97 g (95%) of a pyrazole of type A (see scheme)

Rf (80/20 CH₂Cl₂/MeOH) = 0.26

20 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7.9 ppm (1H, COOH) 4.7-4.5 ppm (3H, m) 4 ppm (1H, m) 3.8-3.45 ppm (3H, m) 2.5 ppm (3H, s) 1.9-1.4 ppm (6H, m)

Step 7 (Reaction scheme 1)

25 0.9 g (3 mmol) of 2-(2-hydroxyethyl)-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid is reacted with 0.52 g (3 mmol) of 2-aminoacetophenone hydrochloride to give 1.43 g (100% crude) of an amide of type C (see scheme) in which R1, R2 and R3 are as defined in this
 30 example

Rf (90/10 CH₂Cl₂/acetone) = 0.51

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8.3 ppm (1H, CONH) 8 ppm (2H, m) 7.6 ppm (1H, m) 7.5 ppm (2H, m) 4.7 ppm (1H, m)

35 4.5 ppm (2H, t) 4.1 ppm (1H, m) 3.85 ppm (1H, m), 3.7-3.4 ppm (2H, m) 2.55 ppm (3H, s), 1.9-1.4 ppm (6H, m)

Step 8 (Reaction scheme 1)

1.4 g (3 mmol) of amide C are refluxed with 1.8 g of iron and 0.31 ml of 36% HCl in a mixture of ethanol and water to give 0.09 g (11%) of the expected product

5 D (see scheme)

m p 75°C

MS, (ES⁺) m/z = 285

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz),

8 ppm (2H, m), 7.55 ppm (3H, m), 7.05 ppm (1H, t),
 10 4.65 ppm (2H, t), 4.15 ppm (2H, d), 4 ppm (2H, m)
 3.9 ppm (1H, OH), 2.4 ppm (3H, s)

EXAMPLE 12

1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-
 15 pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-thione
 (R1 = methyl, R2 = ethyl, R3 = phenyl)

Step 9 (Reaction scheme 1)

0.2 g (0.74 mmol) of a pyrazolodiazepine of type D (see scheme) in which R1, R2 and R3 are as defined in
 20 this example, is refluxed in toluene with 0.6 g (2 eq) of Lawesson's reagent to give 188 mg (89%) of the expected product E (see scheme)

m p 203.5°C

MS (ES⁺), m/z 285

25 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8 ppm (2H, m), 7.8 ppm (1H, t), 7.5 ppm (3H, m),
 4.8 ppm (2H, q), 4.25 ppm (2H, d), 2.5 ppm (3H, s)
 1.6 ppm (3H, t)

EXAMPLE 13

1-Ethyl-5-(3-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-
 1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-one
 (R1 = methyl, R2 = ethyl, R3 = 3-methoxyphenyl)

Step 7 (Reaction scheme 1)

35 0.5 g (2.51 mmol) of 2-ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid is reacted with 0.28 g (1.6 mmol) of 2-amino-3-methoxyacetophenone hydrochloride to give 0.8 g (92%) of an amide of type C (see

641
518

scheme) in which R1, R2 and R3 are as defined in this example

Rf (90/10 CH₂Cl₂/MeOH) = 0.87

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

5 7.95 ppm (1H CONH), 7.55 ppm (1H, m) 7.5 ppm (1H, m) 7.4 ppm (1H, m) 7.2 ppm (1H, m) 5 ppm (2H d) 4.35 ppm (2H q) 3.9 ppm (3H s), 2.55 ppm (3H, s), 1.5 ppm (3H, t)

Step 8

10 0.792 g (2.29 mmol) of amide C is refluxed with 1.37 g of iron and 0.23 ml of 36% HCl in an ethanol/water mixture to give 0.312 g (46%) of the expected product D (see scheme)

m.p. 120°C

15 MS (ES⁺), m/z = 299

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7.6-7.3 ppm (3H m) 7 ppm (1H, m) 6.9 ppm (1H CONH), 4.6 ppm (2H, q) 4.1 ppm (2H d), 3.9 ppm (3H s), 2.4 ppm (3H s), 1.5 ppm (3H, t)

20

EXAMPLE 14

5-(2-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R1 = methyl, R2 = ethyl R3 = 2-aminophenyl)

25 Step 7 (Reaction scheme 1)

1.11 g (5.56 mmol) of 2-ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid are reacted with 0.5 g (67% by weight) of 2-amino-2'-nitroacetophenone hydrochloride to give 0.246 g (44%) of an amide of type C (see scheme) in which R1, R2 and R3 are as defined in this example (R3 = 2-nitrophenyl)

30

Rf (90/10 CH₂Cl₂/MeOH) = 0.87

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz)

35 9.3 ppm (1H CONH) 8.2 ppm (1H m) 7.8 ppm (1H m) 7.6-7.5 ppm (2H m) 4.6 ppm (2H d) 4.1 ppm (2H q), 2.5 ppm (3H s) 1.4 ppm (3H t)

Step 8 (Reaction scheme 1)

0.237 g (0.66 mmol) of amide C is refluxed with 0.4 g of iron and 0.07 ml of 36% HCl in an

ethanol/water mixture to give 0.08 g (43%) of the expected product D (see scheme) 399

m.p. 156°C

MS (ES⁺) m/z 284

5 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz),

7.5 ppm (1H, m), 7.2 ppm (1H, m), 6.8-6.5 ppm (5H, m), 4.6 ppm (2H, q), 4.15 ppm (2H, d), 2.4 ppm (3H, s), 1.5 ppm (3H, t)

10 **EXAMPLE 15**

1-Ethyl-5-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R₁ = methyl, R₂ = ethyl, R₃ = 2-methoxyphenyl)

Step 7 (Reaction scheme 1)

15 0.24 g (1.22 mmol) of 2-ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid is reacted with 0.245 g (1.22 mmol) of 2-amino-2'-methoxyacetophenone hydrochloride to give 0.197 g (47%) of an amide of type C (see scheme) in which R₁, R₂ and R₃ are as defined in
20 this example

R_f (95/5 CH₂Cl₂/MeOH) = 0.8

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8 ppm (1H, m), 7.9 ppm (1H, CONH), 7.55 ppm (1H, m), 7.05 ppm (2H, m), 4.95 ppm (2H, d), 4.35 ppm (2H, q), 4 ppm (3H, s), 2.55 ppm (3H, s), 1.5 ppm (3H, t)
25

Step 8 (Reaction scheme 1)

0.19 g (0.55 mmol) of amide C is refluxed with 0.33 g of iron and 0.055 ml of 36% HCl in an ethanol/water mixture to give 0.07 g (43%) of the expected product D (see scheme)
30

m.p. 214°C

MS (ES⁺) m/z 299

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz),

7.75 ppm (1H, m), 7.4 ppm (1H, m), 7.1 ppm (1H, m), 7 ppm (1H, m), 6.45 ppm (1H, CONH), 4.6 ppm (2H, q), 4 ppm (2H, d), 3.9 ppm (3H, s), 2.4 ppm (3H, s), 1.5 ppm (3H, t)
35

EXAMPLE 16

1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R1 = isopropyl R2 = ethyl R3 = phenyl)

5

Step 1 (Reaction scheme 1)

0.37 g (13.8 mmol) of sodium is dissolved portionwise in 40 ml of anhydrous ethanol under nitrogen at room temperature. 1.86 ml (13.6 mmol) of diethyl oxalate in 10 ml of anhydrous ethanol are added. 1.47 ml (13.6 mmol) of isopropyl methyl ketone are added. The reaction mixture is left stirring overnight at room temperature and then evaporated to dryness to give 3.1 g (100%) of an amorphous orange powder (compound A1).

MS (ES+) m/z = 185

R_f (90/10 CH₂Cl₂/acetone) = 0.91

Step 2

0.98 g (0.0148 mol) of potassium hydroxide is dissolved in 7.5 ml of water and the reaction medium is cooled to 0°C. 3.1 g (14.8 mmol) of compound A1 are added portionwise and the mixture is stirred for 30 min at 0°C. 1.94 g (14.8 mmol) of hydrazine sulphate are added and the mixture is left stirring for 45 min at 0°C. After filtration the precipitate is rinsed with a small amount of water and then dried to give 0.93 g (13%) of a white powder (compound A2).

¹H NMR (DMSO 400 MHz)

1.2 ppm (6H, d) 2.95 ppm (1H, m) 6.45 ppm (1H s), 12.3 ppm (1H m)

Step 3

100 ml of concentrated H₂SO₄ are introduced into a round-bottomed flask which is cooled to 0°C. 10.09 g of compound A2 (6.5 mmol) are added followed by addition of 16.5 g (195 mmol) of NaNO₃. The mixture is warmed to room temperature and left stirring for 24 h. The reaction medium is poured gently into 200 ml of ice-cold water and left stirring for 30 min. The

601

precipitate is filtered off and rinsed with H₂O to give 4.25 g (33%) of a white powder (compound A3)

MS (ES-) m/z = 198

¹H NMR (DMSO, 400 MHz),

5 1.3 ppm (6H d) 3.5 ppm (1H m) 13.9 ppm (2H m)

Step 4

A mixture of 4.25 g of compound A3 (21 mmol) 24 ml of ethanol and 2.3 ml of concentrated H₂SO₄ is refluxed for 4 h 30 min. The reaction mixture is evaporated and the residue is then taken up in CH₂Cl₂ and washed with water. This solution is dried over MgSO₄, filtered and then evaporated to dryness to give 4 g (83%) of a powder (compound A4)

MS (ES+) m/z = 228

15 R_f (95/5 CH₂Cl₂/MeOH) = 0.52

Step 5

2.77 g (20 mmol) of K₂CO₃ are added under a stream of nitrogen, to a solution of 4 g (20 mmol) of compound A4 in 40 ml of anhydrous DMF, followed by addition of 1.76 ml (22 mmol) of iodoethane. The reaction medium is heated at 60°C for 16 h 30 min. The precipitate is filtered off and the filtrate is taken up in ethyl ether (100 ml), washed with water, dried over MgSO₄ and evaporated to dryness to give 4 g of an oily compound

25 This product is purified by flash chromatography on a column of silica (silica gel 60) (gradient 50/50 to 80/20 CH₂Cl₂/heptane) to give 2.92 g (57%) of a yellow oil (compound A5)

MS (ES+) m/z = 256

30 ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1.3 ppm (6H, d) 1.35 ppm (3H t) 1.45 ppm (3H t) 3.45 ppm (1H m) 4.2 ppm (2H q) , 4.45 ppm (2H q)

Step 6

35 2.92 g (11 mmol) of compound A5 are dissolved in 15 ml of methanol followed by addition of a solution of 0.68 g (0.0165 mol) of sodium hydroxide in 15 ml of water. The mixture is left stirring at room temperature for 3 h. After evaporating off the methanol the

residue is taken up in CH_2Cl_2 , an identical volume of water is added, followed by addition of concentrated (36%) hydrochloric acid to acidic pH with stirring. The organic phase is dried over Na_2SO_4 and concentrated to dryness to give 2.3 g (92%) of a white powder (compound A)

MS (ES+) $m/z = 226$

^1H NMR (DMSO 400 MHz)

1.2 ppm (6H, d), 1.35 ppm (3H, t), 3.35 ppm (1H, m), 4.15 ppm (2H, q)

Step 7

1 g (4 mmol) of compound A is dissolved in a mixture of 25.7 ml of THF and 1.4 ml of DMF, followed by addition under nitrogen of 0.51 g (4 mmol) of N-hydroxy-succinimide. The reaction medium is cooled to 0°C and 0.91 g (4 mmol) of dicyclohexylcarbodiimide is added. This mixture is stirred overnight at room temperature. The precipitate formed is filtered off and the filtrate is evaporated to dryness. The residue is taken up in 20 ml of CH_2Cl_2 . 0.75 g (4 mmol) of 2-aminoacetophenone hydrochloride is added under nitrogen, the reaction medium is cooled to 0°C and 0.61 ml (4 mmol) of triethylamine is then added. This mixture is left stirring at room temperature for 3 h. The organic phase is washed with water, dried over Na_2SO_4 and evaporated to dryness to give 1.3 g (86%) of a white powder (compound C)

MS (ES+) $m/z = 345$

^1H NMR (CDCl_3 400 MHz)

1.35 ppm (6H, d), 1.5 ppm (3H, q), 3.55 ppm (1H, m), 4.3 ppm (2H, q), 5 ppm (2H, d), 7.5 ppm (2H, t), 7.65 ppm (1H, d), 7.7 ppm (1H, m), 8 ppm (2H, d)

Step 8

1.3 g (3.7 mmol) of compound C in a mixture of 30 ml of ethanol and 7 ml of H_2O are introduced into a round-bottomed flask followed by addition of 2.2 g (39 mmol) of iron and 0.5 ml of concentrated (36%) HCl. The mixture is refluxed for 1 h 15 min. The resulting

6/6

6000

mixture is filtered and the filtrate is concentrated to dryness. The residue is taken up in CH_2Cl_2 and washed with water, then with saturated NaCl solution. The organic phase is dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated to dryness to give an amorphous red powder (m=0.9 g).

This product is purified by flash chromatography on a column of silica (silica gel 60) (gradient 98/2 CH_2Cl_2 /acetone to 90/10 CH_2Cl_2 /acetone).

The pink powder obtained is washed with a minimum amount of diethyl ether to give 0.35 g (32%) of a beige powder (compound D).

MS (ES+) m/z = 297

m.p. = 157 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

1.4 ppm (6H, d) 1.5 ppm (3H, t) 3.35 ppm (1H, m) 4.1 ppm (2H, d), 4.55 ppm (2H, q) 6.25 ppm (1H, m) 7.45 ppm (3H, m) 8 ppm (2H, m)

EXAMPLE 17

3-tert-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R1 = tert-butyl, R2 = ethyl, R3 = phenyl)

Step 4 (Reaction scheme 1)

9 g (46 mmol) of ethyl 5-tert-butyl-2H-pyrazole-3-carboxylate and 11.61 g of NaNO_3 are reacted in 90 ml of concentrated H_2SO_4 to give 4.5 g (41% white powder) of a compound of type A4 (see scheme) in which R1 is as defined in this example.

MS (ES-) m/z = 240

Rf (90/10 CH_2Cl_2 /acetone) = 0.54

Step 5

4.8 g (19.8 mmol) of compound A4 are reacted with 1.74 ml (22 mmol) of iodoethane to give 4 g of a compound of type A5 (see scheme) in which R1 and R2 are as defined in this example (yellow oil 75%).

MS (ES+) m/z = 270

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

1.35 ppm (12H, m), 1.4 ppm (3H, t) 4.35 ppm (4H, q)

604

Step 6

4 g (14.8 mmol) of compound A5 are reacted with 0.89 g (22 mmol) of sodium hydroxide dissolved in a methanol/water mixture, to give 3.2 g of a compound of type A (see scheme) in which R1 and R2 are as defined in this example (white powder 89%)

MS (ES-) m/z = 240 [M-H]

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

1.05 ppm (9H, s) 1.1 ppm (3H, t) 4.05 ppm (2H, q)
10 14.4 ppm (1H, m)

Step 7

1 g (4.1 mmol) of compound A is reacted with 0.7 g of 2-aminoacetophenone hydrochloride to give 1.3 g of a compound of type C (see scheme) in which R1, R2 and R3 are as defined in this example (pink powder, yield = 88%)

MS (ES+) m/z = 359

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz),

1.45 ppm (9H, s) 1.5 ppm (3H, t) 4.2 ppm (2H, q),
20 4.95 ppm (2H, d) 7.4 ppm (1H, m), 7.55 ppm (2H, m)
7.65 ppm (1H, t) 8 ppm (2H, d)

Step 8

1.3 g (3.6 mmol) of compound C are refluxed with 0.5 ml of HCl and 2.16 g of iron in an ethanol/water mixture to give 0.2 g of a white powder (18%)

MS (ES+) m/z = 311

m.p. = 160°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz),

1.5 ppm (12H, m) 4.1 ppm (2H, d) 4.55 ppm (2H, q)
30 6.7 ppm (1H, m), 7.45 ppm (3H, m) 8 ppm (2H, d)

EXAMPLE 18

3-Methyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-thione

35 (R1 = methyl R2 = propyl R3 = phenyl)

Step 9 (Reaction scheme 1)

0.57 g (2 mmol) of the compound of Example 10 is reacted with 1.6 g (4 mmol) of Lawesson's reagent in 15 ml of anhydrous toluene to give 0.58 g (97%) of a

compound of type E in which R1 R2 and R3 are as defined in this example

MS (ES+), m/z = 299

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

0.9 ppm (3H t), 1.95 ppm (2H m), 2.4 ppm (3H, s)
4.2 ppm (2H, m), 4.75 ppm (2H, t), 7.4 ppm (3H m),
7.95 ppm (2H d), 8.65 ppm (1H m)
m p = 156 °C

10 EXAMPLE 19

1-Ethyl-3-methyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R1 = methyl, R2 = ethyl, R3 = 4-methylphenyl)

Step 7 (Reaction scheme 1)

15 0.31 g (1.56 mmol) of 2-ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid is reacted with 0.29 g (1.56 mmol) of 2-amino-4-methylacetophenone hydrochloride to give 0.5 g (98%) of an amide of type C (see scheme) in which R1, R2 and R3 are as defined in this
20 example

Rf (90/10 CH₂Cl₂/MeOH) = 0.85

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7.9 ppm (3H m), 7.3 ppm (2H m), 4.95 ppm (2H d), 4.35 ppm (2H q), 2.55 ppm (3H, s), 2.45 ppm (3H s), 1.5 ppm (3H, t)

Step 8

0.5 g (1.51 mmol) of amide C is refluxed with 0.94 g of iron and 0.17 ml of 36% HCl in an ethanol/water mixture to give 0.15 g (34%) of the
30 expected product D (see scheme)

m p 185°C

MS (ES+) m/z 283

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

35 7.9 ppm (2H, d), 7.25 ppm (2H, d), 6.5 ppm (1H CONH), 4.6 ppm (2H q), 4.1 ppm (2H, d), 2.4 ppm (6H s), 1.5 ppm (3H, t)

EXAMPLE 20

5-(3-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R1 = methyl, R2 = ethyl, R3 = 3-aminophenyl)

5 Step 7 (Reaction scheme 1)

0.92 g (4.62 mmol) of 2-ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid is reacted with 1 g (4.62 mmol) of 2-amino-3-nitroacetophenone hydrochloride to give 1.3 g (78%) of an amide of type C (see scheme) in which R1, R2 and R3 are as defined in this example

Rf (90/10 CH₂Cl₂/MeOH) = 0.89

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

9.1 ppm (1H, CONH), 8.8 ppm (1H, s), 8.4 ppm (1H, m), 8.5 ppm (1H, m), 7.8 ppm (1H, m), 4.95 ppm (2H, d), 4.3 ppm (2H, q), 2.5 ppm (3H, s), 1.5 ppm (3H, t)

Step 8

1.3 g (3.6 mmol) of amide C are refluxed with 2.15 g of iron and 0.38 ml of 36% HCl in an ethanol/water mixture to give 0.34 g (34%) of the expected product D (see scheme)

m.p. 80°C

MS (ES⁺) m/z = 284

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7.35 ppm (1H, m), 7.2 ppm (2H, m), 6.8 ppm (2H, m), 4.6 ppm (2H, q), 4.05 ppm (2H, d), 3.8 ppm (2H, NH₂), 2.4 ppm (3H, s), 1.5 ppm (3H, t)

EXAMPLE 21

30 3-tert-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-thione

(R1 = tert-butyl, R2 = ethyl, R3 = phenyl)

Step 9 (Reaction scheme 1)

0.37 g (2.2 mmol) of 3-tert-butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one is reacted with 0.96 g (4.4 mmol) of Lawesson's reagent, to give 0.25 g of a yellow powder (66%)

MS (ES⁺) m/z = 327

m.p. = 230°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1 45 ppm (9H s) 1 5 ppm (3H m), 4 2 ppm (2H m)
4 8 ppm (2H,q), 7 45 ppm (3H m) 8 ppm (2H d) 8 55 ppm
(1H,m)

5

EXAMPLE 22

1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-
pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-thione

(R₁ = isopropyl, R₂ = ethyl, R₃ = phenyl)

10 0 2 g (0 67 mmol) of the compound obtained in Example
23 is dissolved in 7 ml of toluene and 0 54 g
(1 34 mmol) of Lawesson's reagent is added under
nitrogen. The mixture is refluxed for 16 h 30 min. The
reaction medium is cooled to room temperature. 2 ml of
15 5% HCl are then added followed by 25 ml of methanol
and 25 ml of cyclohexane, the mixture is stirred and
the precipitate is then filtered off. The two phases
are separated by settling and the methanol phase is
evaporated. The residue is taken up in ethyl acetate
20 and washed with water. The organic phase is dried over
Na₂SO₄, filtered and evaporated.

The product is purified by flash chromatography on a
column of silica (silica gel 60 80/20
cyclohexane/ethyl acetate) to give 0 15 g of a yellow
25 powder (75%) (compound E).

MS (ES+) m/z = 313

m p = 164°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1 4 ppm (6H d), 1 5 ppm (3H,t) 3 3 ppm (1H,m),
30 4 2 ppm (2H m), 4 8 ppm (2H q) 7 45 ppm (3H m)
8 ppm (2H d), 8 3 ppm (1H m)

EXAMPLE 23

5-(4-Aminophenyl)-3-tert-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-
35 pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R₁ = tert-butyl, R₂ = ethyl, R₃ = 4-aminophenyl)

Step 7 (Reaction scheme 1)

1 2 g (4 9 mmol) of compound A (5-tert-butyl-2-ethyl-4-
nitro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid) are reacted with

1 06 g of 2-amino-4'-nitroacetophenone hydrochloride to give 1 15 g (58%) of compound C (yellow powder)

(R3 = 4-nitrophenyl)

MS (ES-) m/z = 402

5 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

1 4 ppm (9H s) , 1 5 ppm (3H t) 4 25 ppm (2H q)
4 95 ppm (2H d) , 7 4 ppm (1H m) 8 15 ppm (2H, d)
8 35 ppm (2H, d)

Step 8

10 1 15 g (2 8 mmol) of compound C are refluxed with 0 5 ml of HCl and 1 7 g of iron in an ethanol/water mixture to give 0 43 g (48%) of the expected compound D (yellow powder)

MS (ES+) m/z = 326

15 m p = 189 °C

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

1 45 ppm (12H, m) 3 95 ppm (2H, s) , 4 05 ppm (2H d) , 4 5 ppm (2H q) , 6 2 ppm (1H m) , 6 65 ppm (2H d) , 7 8 ppm (2H, d)

20

EXAMPLE 24

5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R1 = isopropyl , R2 = ethyl R3 = 4-aminophenyl)

25 Step 7 (Reaction scheme 1)

1 3 g (4 9 mmol) of compound A (2-ethyl-5-isopropyl-4-nitro-2H-pyrazole-3-carboxylic acid) are reacted with 1 23 g of 2-amino-4 -nitroacetophenone hydrochloride to give 2 g (90%) of compound C (yellow powder)

30

(R3 = 4-Nitrophenyl)

MS (ES-) m/z = 388

^1H NMR(CDCl_3 400 MHz)

1 3 ppm (9H, s) 1 5 ppm (3H t) , 3 55 ppm (1H q)
35 4 3 ppm (2H, q) 5 ppm (2H d) 7 8 ppm (1H m)
8 15 ppm (2H d) , 8 4 ppm (2H d)

Step 8

2 g (5 1 mmol) of compound C are refluxed with 0 5 ml of HCl and 3 07 g of iron in an ethanol/water

mixture to give 0.5 g (31%) of compound D (yellow powder)

MS (ES+) m/z = 312

m p = 191 °C

¹H NMR (DMSO 400 MHz)

1.15 ppm (6H, m) 1.25 ppm (3H, m) 3.05 ppm (1H, q), 3.8 ppm (2H, d) 4.3 ppm (2H, q) 5.65 ppm (2H, m), 6.5 ppm (2H, d) 7.6 ppm (2H, d) 8 ppm (1H, m)

10

EXAMPLE 25

1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo [4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R1 = methyl R2 = ethyl R3 = 4-hydroxyphenyl)

15

17 ml of a molar solution of BBr₃ in dichloromethane are added dropwise to a solution of 0.2 g of 1-ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one in 84 ml of dichloromethane

20 The reaction medium is then refluxed for 6 hours

The mixture is cooled to room temperature and is neutralized with sodium bicarbonate solution. The organic phase is dried and evaporated.

25 The product is purified by chromatography on silica (silica gel 60) (gradient CH₂Cl₂ 90/10 CH₂Cl₂/acetone 80/20 CH₂Cl₂/acetone). The solvents are evaporated to give 0.103 g of compound F in the form of a beige powder (54%).

R_f (90/10 CH₂Cl₂/MeOH) = 0.25

30 ¹H NMR (DMSO 400 MHz)

9.5 ppm (1H, OH) 7.9 ppm (2H, m) 7.8 ppm (1H, CONH), 6.9 ppm (2H, m) 4.5 ppm (2H, q) 4 ppm (2H, d) 2.4 ppm (3H, s), 1.5 ppm (3H, t)

MS (ES+) m/z = 285

35 m p = 250 °C

EXAMPLE 26

5-(4-Aminophenyl)-3-methyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

mixture to give 0.5 g (31%) of compound D (yellow powder)

MS (ES+) m/z = 312

m p = 191 °C

5 ¹H NMR (DMSO 400 MHz),

1.15 ppm (6H m), 1.25 ppm (3H m) 3.05 ppm (1H q), 3.8 ppm (2H d) 4.3 ppm (2H q) 5.65 ppm (2H, m) 6.5 ppm (2H d), 7.6 ppm (2H d), 8 ppm (1H m)

10

EXAMPLE 25

1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo [4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R1 = methyl, R2 = ethyl R3 = 4-hydroxyphenyl)

15

17 ml of a molar solution of BBr₃ in dichloromethane are added dropwise to a solution of 0.2 g of 1-ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one in 84 ml of dichloromethane

20 The reaction medium is then refluxed for 6 hours

The mixture is cooled to room temperature and is neutralized with sodium bicarbonate solution. The organic phase is dried and evaporated.

25 The product is purified by chromatography on silica (silica gel 60) (gradient CH₂Cl₂ 90/10 CH₂Cl₂/acetone 80/20 CH₂Cl₂/acetone). The solvents are evaporated to give 0.103 g of compound F in the form of a beige powder (54%).

R_f (90/10 CH₂Cl₂/MeOH) = 0.25

30 ¹H NMR (DMSO, 400 MHz),

9.5 ppm (1H OH) 7.9 ppm (2H, m) 7.8 ppm (1H CONH) 6.9 ppm (2H, m) 4.5 ppm (2H q) 4 ppm (2H, d) 2.4 ppm (3H, s) 1.5 ppm (3H, t)

MS (ES+) m/z = 285

35 m p = 250°C

EXAMPLE 26

5-(4-Aminophenyl)-3-methyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

(R1 = methyl R2 = propyl , R3 = 4-aminophenyl)

Step 7 (Reaction scheme 1)

1 5 g (7 mmol) of 5-methyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazole-3-carboxylic acid (A) are reacted with 1 52 g
5 (7 mmol) of 2-amino-4'-nitroacetophenone hydrochloride to give 2 5 g (95%) of the amide C

Rf (5/5 cyclohexane/ethyl acetate) = 0 5

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz),

8 4 ppm (2H d) 8 2 ppm (2H d) , 8 ppm (1H, m),
10 5 ppm (2H, d) 4 25 ppm (2H, t) 2 55 ppm (3H, s)
1 9 ppm (2H, m) 0 95 ppm (3H t)

Step 8

2 5 g (6 7 mmol) of amide C are refluxed with
4 1 g of iron and 0 83 ml of 36% HCl in an
15 ethanol/water mixture to give 0 75 g (40%) of the expected product D

m p 225°C

MS (ES+) m/z = 298

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

20 7 9 ppm (1H, m) 7 8 ppm (2H, d), 6 7 ppm (2H d)
4 9 ppm (2H, s) 4 45 ppm (2H t), 4 ppm (2H d),
2 35 ppm (3H s) 1 85 ppm (2H m) 0 9 ppm (3H t)

EVALUATION F THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE COMPOUNDS
OF THE PRESENT INVENTION

611

Evaluation of the in vitro activity of the compounds of
the examples

5

The capacity of the compounds of formula (I) of the invention to inhibit cyclic nucleotide phosphodiesterases is evaluated by measuring their IC₅₀ (concentration needed to inhibit 50% of the enzymatic activity) In the case of PDE4 enzymes this value is compared to the IC₅₀ value for rolipram a reference inhibitor for PDE4 enzymes

10

The type 4 phosphodiesterases are obtained from a cytosolic preparation extracted from a cell line of human origin, U937 according to the method adapted from T J Torphy et al 1992 J Pharm Exp Ther 263 1195-1205

20

The other types of phosphodiesterase are obtained during a partial purification by FPLC on a Mono Q column (anion exchange column) according to a method adapted from Lavan B E , Lakey T Houslay M D Biochemical Pharmacology 1989 38(22) 4123-4136 and Silver P J et al 1988 Eur J Pharmacol 150 85-94, either starting with cell lines of human origin for PDE1 (monocyte line TPH1) and PDE5 (line derived from an adenocarcinoma MCF7) or starting with dog aorta for PDE3 or, for human PDE3A, starting with a cloning of genes in SF21 insect cells into baculovirus, according to the method adapted from Luckow V A et al 1991 in Recombinant DNA Technology & Applications eds Prokop Bajpai R K & Ho C S pp 97-152

25

30

35

The measurement of the enzymatic activity for the various types of PDE and in particular the PDE4 enzymes is carried out according to a method adapted from W J Thomson et al 1979 Advances in Cyclic

612

For the determination of the IC₅₀ value, the enzymatic activity is measured in the presence of the inhibitor in a concentration range from 0.1 to 100 μM

Table 1 below illustrates the inhibitory activity of PDE4 compared with that of rolipram on an enzyme preparation obtained from the U937 line

Table 1

Example	IC ₅₀ (μM)	Example	IC ₅₀ (μM)	Example	IC ₅₀ (μM)	Example	IC ₅₀ (μM)
1	0.42	8	0.13	15	0.099	22	0.001
2	0.13	9	0.08	16	0.005	23	0.006
3	0.21	10	0.52	17	0.002	24	0.004
4	0.15	11	0.42	18	0.028	25	0.09
5	1.29	12	0.006	19	0.041	26	0.33
6	0.12	13	0.10	20	0.079	Rolipram	0.859
7	0.10	14	0.087	21	0.002		

Examination of the results of Table 1 shows that the products of the invention tested in the study inhibit the PDE4 enzyme of human origin much more effectively than rolipram, and in certain cases are about 850 times more active than rolipram

Evaluation of the in vivo activity of the compounds of the invention

in vivo TNF α Model in Wistar rats

5 TNF α is a cytokine which plays a central role in the mechanisms of inflammation. Its production can be induced by an injection of lipopolysaccharide (LPS). It has been shown that the increase in intracellular cAMP produced in particular by PDE4 inhibitors decreases the production of TNF α in in vitro and in vivo models. It is thus a matter here of quantifying in vivo the anti-inflammatory potential of the compounds of the invention administered orally (p.o.) by measuring the inhibition of the production of TNF α in the plasma of rats these rats having received an intraperitoneal (i.p.) injection of lipopolysaccharide (LPS). The treatment with the compounds of the invention or the vehicle are administered orally to male Wistar rats, 30 min before the injection of LPS. The rats are sacrificed 90 min after the stimulation with LPS, the blood is collected onto EDTA and the TNF α concentration is measured in each plasma sample. Most of the compounds of the invention showed excellent activity in this model.

25

References

Chen, Y. L., Le Vraux V., Giroud J. P. and Chauvelot-Moachon L. (1994) Anti-tumor necrosis factor properties of non-peptide drugs in acute-phase responses. Eur. J. Pharmacol. 271 (2-3), 319-27.

Prabhakar U., Lipshutz D., O'Leary Barthus J., Slivjak J., Smith III E. F., Lee J. C. and Esser K. M. (1994) Characterization of cAMP-dependent inhibition of LPS-induced TNF α production by rolipram,

a specific phosphodiesterase IV (PDE IV) inhibitor
Int J Immunopharmacol 16 (10) 805-816

614

Model of eosinophilia in rats

5

The studies carried out using this experimental model have the aim of evaluating the inhibitory activity of the compounds of the invention on the afflux of inflammatory cells and in particular of eosinophils in the lumen of the bronchotracheal tree of rats. Eosinophils play a major role in the physiopathology of asthma in man by releasing into the pulmonary parenchyma pro-inflammatory mediators such as leukotrienes, specific proteins and enzymes (ECP EPO MBP) and cytokines. The massive recruitment of this cell type in the aerial pathways of an asthma sufferer leads to a gradual degradation of the pulmonary tissue which explains the bronchial hyperreactivity the chronic aspect of the disease and the exacerbations in the absence of treatment. This model uses Brown Norway rats, which have the particular feature of producing, like atopic patients, levels of immunoglobulin E (IgE) in response to a sensitization by an antigen. The protocol used involves two sensitizations with ovalbumin with a fourteen-day interval followed by a challenge seven days later with an ovalbumin aerosol. 48 hours after the antigenic challenge, the animals undergo bronchoalveolar lavage under anaesthesia in order to collect the infiltrate of inflammatory cells on the lungs. These cells are then counted and differentiated according to morphological criteria. The products of the invention are administered orally 1 hour before the antigenic challenge. Most of the compounds of the present invention tested in this model also demonstrated excellent activity.

References

Corrigan et al (1992) Immunology today 13 501-507
 Elwood et al (1995) Inflamm Res 44 83-86

5

Model of neutrophilia in mice

The studies carried out using this experimental protocol have the aim of evaluating the modulatory action of the compounds of the invention on the afflux of pro-inflammatory cells (early phase) in the lumen of the bronchotracheal tree of mice. This cellular afflux follows a stimulation mimicking a bacterial infection (bacterial lipopolysaccharide or LPS). This early inflammatory stage is the result of a combination of events the main ones of which are the synthesis and release of stimulatory factors ($\text{TNF}\alpha^i$) and chemotactic factors (IL-8^{ii}), the increase in vascular permeability in the bronchotracheal microcirculation and the infiltration of polymorphonuclear neutrophilsⁱⁱⁱ concomitant with the exudation of plasma proteins into the pulmonary tissues.

This pathological process is found in chronic obstructive bronchopneumopathy (or COPD) in which the neutrophil, in concert with the macrophage plays a key role in establishing the amplification of the recruitment of the neutrophils themselves but also in the destructuring of pulmonary tissues (decline in pulmonary functions), the hypersecretion of tracheo-bronchial mucus (congestion of the aerial pathways) tissue inflammation (release of inflammatory mediators and free radicals) and increase in the basal tonus of pulmonary smooth muscle fibres (chronic respiratory gene). Most of the compounds of the present invention tested in this model demonstrated excellent activity.

References

- ¹ SUTER P M SUTER S GIRARDIN E ROUX-LOMBARD P ,
GRAU G E and DAYER J -M 1992 High bronchoalveolar
5 levels of tumor necrosis factor and its inhibitors,
interleukin-1 interferon and elastase, in patients
with adult respiratory distress syndrome after trauma
shock or sepsis *Am Rev Respir Dis* 145 1016-1022
- 10 ¹¹ MARTIN T R and GOODMAN R B 1999 The role of
chemokines in the pathology of the acute respiratory
distress syndrome Chapter 6 in *Chemokines in disease
Biology and clinical research* edited by C A Hébert
Humana Press Inc Totowa NJ
- 15 ¹¹¹ REPINE J E and BEEHLER C J 1991 Neutrophils and
the adult respiratory distress syndrome two
interlocking perspectives *Am Rev Respir Dis* 144
251-252

20 Jejunal inflammation and septic shock induced by
E Coli lipopolysaccharides in rats

Lipopolysaccharide (LPS) from *Escherichia coli*
25 administered intravenously to fasted male Wistar rats
induces an inflammation of the jejunum two hours later

Male Wistar rats (200-280 g) fasted (18 h) from the
Sté Janvier Le-genest-St Isle Mayenne France are
30 used in these experiments

The compounds to be tested are suspended in a vehicle
(1% methylcellulose (95% v/v) + polyethylene glycol 400
(5% v/v)) They are then administered orally (5 ml/kg)
35 using a stainless steel probe one hour before
administration of the inducing agent (LPS) The groups
of animals are distributed in the following manner

- Negative controls p o vehicle + sérum i v physiological saline
- Positive controls p o vehicle + LPS
- Treated p o compound + LPS

617

- 5 The lipopolysaccharide (LPS) endotoxin from *Escherichia coli* (serotype 0127 B8) is then injected intravenously (caudal vein) at a dose of 40 mg/kg (5 ml/kg) to conscious rats maintained under slight support
- 10 Two hours later the animals are sacrificed the abdomen is opened and a 10 cm section of jejunum (30th to 40th after the pylorus) is taken, cut in the direction of its length mopped and weighed
- 15 The macroscopic attack is evaluated (0 = none 1 = slight 2 = moderate 3 = severe)

- After weighing the segment is fixed onto a flat surface and measurements of the percentage of hyperhemiated surfaces are made using an image analyser
- 20

- Immediately after analysis, the tissue is deposited in 10 ml of Drabkin reagent to determine the haemoglobin content of the tissue (colorimetric assay 24 hours later) Most of the compounds of the present invention tested in this model demonstrated excellent activity
- 25

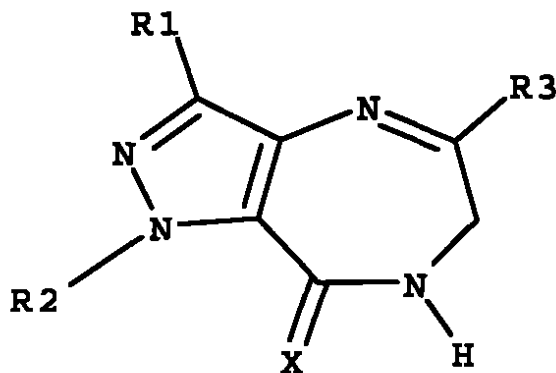
- Lipopolysaccharide (LPS) Sigma, reference L-3880
France
- 30 Polyethylene glycol M W 400 Sigma, reference P-3265
Haemoglobin content of the jejunum Sigma kit, Total haemoglobin, reference 525-A

- 35 Main reference
Cardelus Ignasi et al European Journal of Pharmacology
299 (1996) 153-159

CLAIMS

618

1 Compound of formula I below



5

in which

R1 is chosen from the following groups

10

hydrogen,

linear or branched alkyl containing from 1 to 6 carbon atoms

cycloalkyl containing from 3 to 6 carbon atoms

15

alkylcycloalkyl comprising an alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms and a cycloalkyl group containing from 3 to 6 carbon atoms

20

aryl containing from 5 to 10 carbon atoms optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen oxygen and sulphur,

arylalkyl containing from 6 to 10 carbon atoms optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen oxygen and

25

sulphur, alkylaryl containing from 6 to 10 carbon atoms optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen oxygen and sulphur

30

linear or branched alkenyl containing from 2 to 6 carbon atoms,

82

619

- the groups $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_nC(O)R_B$,
 $(CH_2)_nCOOR_B$ $(CH_2)_nOC(O)R_A$ $(CH_2)_nSR_B$
 $(CH_2)_nC(S)R_B$ $(CH_2)_nC(S)OR_B$ $(CH_2)_nC(S)SR_B$
 $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$,
5 $(CH_2)_nNR_DC(O)NR_DR_B$ or $(CH_2)_nZ$ in which,
 R_A is chosen from linear or branched
alkyl containing from 1 to 6 carbon
atoms
cycloalkyl containing from 3 to 6 carbon
10 atoms,
alkylcycloalkyl comprising an alkyl
group containing from 1 to 6 carbon
atoms and a cycloalkyl group containing
from 3 to 6 carbon atoms,
15 aryl containing from 5 to 10 carbon
atoms optionally interrupted by a
hetero atom chosen from nitrogen oxygen
and sulphur,
arylalkyl containing from 6 to 10 carbon
20 atoms, optionally interrupted by a
hetero atom chosen from nitrogen oxygen
and sulphur
alkylaryl containing from 6 to 10 carbon
atoms optionally interrupted by a
25 hetero atom chosen from nitrogen, oxygen
and sulphur
linear or branched alkenyl containing
from 2 to 6 carbon atoms
30 R_B and R_C which may be identical or
different, are chosen from hydrogen
linear or branched alkyl containing from
1 to 6 carbon atoms
cycloalkyl containing from 3 to 6 carbon
35 atoms
alkylcycloalkyl comprising an alkyl
group containing from 1 to 6 carbon
atoms and a cycloalkyl group containing
from 3 to 6 carbon atoms

- aryl containing from 5 to 10 carbon atoms optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen oxygen and sulphur
- 5 arylalkyl containing from 6 to 10 carbon atoms, optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen, oxygen and sulphur
- 10 alkylaryl containing from 6 to 10 carbon atoms, optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen oxygen and sulphur
- 15 linear or branched alkenyl containing from 2 to 6 carbon atoms it being possible for R_B and R_C to form a ring containing from 5 to 7 atoms which can include one or more hetero atoms chosen from S, N and O
- 20 R_D is hydrogen or linear or branched alkyl containing from 1 to 6 carbon atoms
 Z is a halogen and
 n is an integer from 0 to 4 inclusive,
- 25 R_2 is chosen from the following groups
 linear or branched alkyl containing from 1 to 6 carbon atoms,
 alkylcycloalkyl comprising an alkyl group
 30 containing from 1 to 6 carbon atoms and a cycloalkyl group containing from 3 to 6 carbon atoms
 cycloalkyl containing from 3 to 6 carbon atoms
- 35 aryl containing from 5 to 10 carbon atoms, optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen oxygen and sulphur
 arylalkyl containing from 6 to 10 carbon atoms optionally interrupted by a hetero

atom chosen from nitrogen, oxygen and sulphur

alkylaryl containing from 6 to 10 carbon atoms optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen oxygen and sulphur,

linear or branched alkenyl containing from 2 to 6 carbon atoms,

the groups $(CH_2)_mOR_B$ $(CH_2)_mCF_3$ $(CH_2)_mC(O)R_B$
 $(CH_2)_mCOOR_B$, $(CH_2)_mOC(O)R_A$ $(CH_2)_mSR_B$
 $(CH_2)_mC(S)R_B$ $(CH_2)_mC(S)OR_B$ $(CH_2)_mC(S)SR_B$
 $(CH_2)_mNR_BR_C$, $(CH_2)_mC(O)NR_BR_C$ $(CH_2)_mNR_CC(O)R_B$
 $(CH_2)_mNR_DC(O)NR_DR_B$ or $(CH_2)_mZ$, in which

R_A R_B R_C R_D and Z are as defined above,
 and

m is an integer from 1 to 4 inclusive

R_3 is chosen from the following groups

hydrogen

linear or branched alkyl containing from 1 to 6 carbon atoms

cycloalkyl containing from 3 to 6 carbon atoms

alkylcycloalkyl comprising an alkyl group containing from 1 to 6 carbon atoms and a cycloalkyl group containing from 3 to 6 carbon atoms

aryl containing from 5 to 10 carbon atoms, optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen, oxygen and sulphur,

arylalkyl containing from 6 to 10 carbon atoms, optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen oxygen and sulphur,

alkylaryl containing from 6 to 10 carbon atoms, optionally interrupted by a hetero atom chosen from nitrogen, oxygen and sulphur

linear or branched alkenyl containing from 2 to 6 carbon atoms

the groups $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$
 $(CH_2)_nC(O)R_B$ $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$,
 5 $(CH_2)_nSR_B$ $(CH_2)_nC(S)R_B$, $(CH_2)_nC(S)OR_B$
 $(CH_2)_nC(S)SR_B$ $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$,
 $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$ $(CH_2)_nNR_DC(O)NR_DR_B$ or
 $(CH_2)_nZ$ in which

10 R_A R_B R_C R_D and n are as defined above

the aryl arylaklyl and alkylaryl groups defined above being unsubstituted or substituted on the aryl group with 1, 2 or 3 groups chosen from

15 halogen hydroxyl NO, NO₂ alkoxy
 containing from 1 to 4 carbon atoms,
 $(CH_2)_nNR_BR_C$ $(CH_2)_nNC(O)R_B$ $(CH_2)_nHNSO_2R_B$
 CO_2R_B CF_3 and



in which R_B , R_C and n are as defined above, and

25 X is S O, N-CN or N-OR_B in which R_B is as defined above

or the corresponding oxides or pharmaceutically acceptable derivatives

30 2 Compound according to Claim 1 in which, in formula I

R1 is a linear or branched alkyl group containing from 1 to 4 carbon atoms,

35 R2 is a linear or branched alkyl group containing from 1 to 4 carbon atoms or a group

(CH₂)_nOH, in which n is an integer from 1 to 4 inclusive,

623

5 R3 is a linear or branched alkyl group containing from 1 to 4 carbon atoms, a cycloalkyl group containing from 3 to 6 carbon atoms an aryl group chosen from phenyl and thienyl which may be unsubstituted or substituted with a group chosen from halogen hydroxyl methoxy NH₂, CH₃, and

X is S or O

15 3 Compound according to Claim 1 in which, in formula I

R1 is a linear or branched alkyl group containing from 1 to 4 carbon atoms

20 R2 is a linear or branched alkyl group containing from 1 to 4 carbon atoms or a group (CH₂)_nOH, in which n is an integer from 1 to 4 inclusive,

25 R3 is a linear or branched alkyl group containing from 1 to 4 carbon atoms a cycloalkyl containing from 3 to 6 carbon atoms, an aryl group chosen from phenyl and thienyl, which may be unsubstituted or substituted with a group chosen from halogen hydroxyl, methoxy, 30 NH₂, CH₃, and

X is S

35 4 Compound according to Claim 1 2 or 3 chosen from the group consisting of

1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

5- (4-Bromophenyl) -1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

1-Ethyl-3-methyl-5-naphthalen-2-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one,

5 5- (3-Chlorothiophen-2-yl) -1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one,

3- (1-Ethyl-3-methyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5yl) -propanoate of methyl,

10 5- (4-Chloro-phenyl) -1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one,

1-Ethyl-5- (4-fluorophenyl) -3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one,

5- (3-Bromophenyl) -1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

15 3-Methyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

1-Ethyl-5- (3-methoxyphenyl) -3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one,

20 5- (2-Aminophenyl) -1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

1-Ethyl-5- (2-methoxyphenyl) -3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

3-Methyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-thione, and

25 5- (4-Aminophenyl) -3-methyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

30 5 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

6 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-thione

35 7 5- (4-Aminophenyl) -1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

8 1- (2-Hydroxyethyl) -3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

632

624

638

625

9 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-thione

10 1-Ethyl-3-methyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

11 5-(3-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

10 12 3-tert-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

15 13 3-tert-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepine-8-thione

14 5-(4-Aminophenyl)-3-tert-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

20 15 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

16 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-one

25 17 Pharmaceutical composition comprising at least one compound chosen from any one of Claims 1 to 16 in combination with a pharmaceutically acceptable support

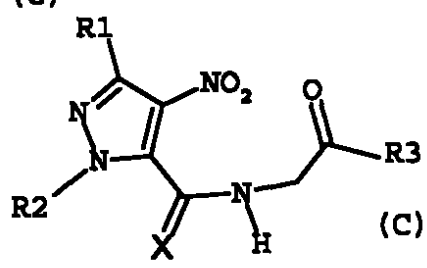
30 18 Compound according to any one of Claims 1 to 16, for its use as a medicinal product

35 19 Compound according to any one of Claims 1 to 16 for its use as a medicinal product for treating inflammatory complaints comprising chronic obstructive broncopneumopathy, asthma and IBD

20 Process for preparing a compound according to any one of Claims 1 to 16 comprising the following steps

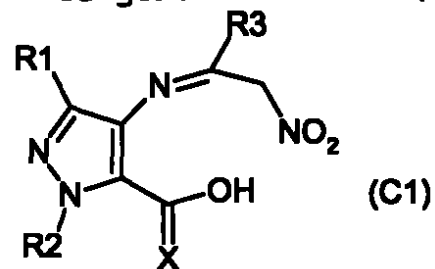
626

- 5 1) when X is O or S
- the cyclization of a compound of general formula (C)



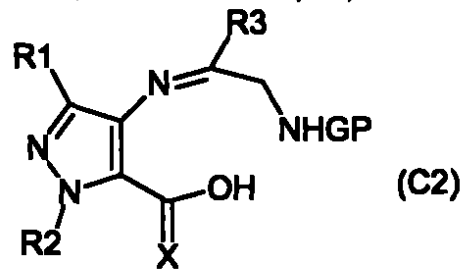
10 in which R1, R2 R3 and X have the meaning given above of

the reduction and then cyclization of a compound of general formula (C1)

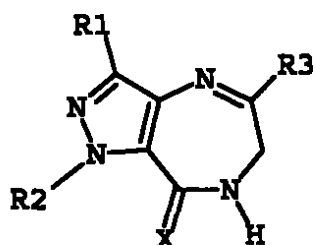


15 in which R1 R2, R3 and X have the meaning given above, or

- the deprotection and cyclization of a compound of general formula (C2)



20 in which R1 R2 R3 and X have the meaning given above and GP is a protecting group to give a compound of general formula D



(D)

in which R1 R2, R3 and X have the meanings given above

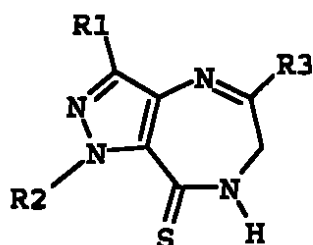
2) when X is S

- 5 - the thionation of a compound of general formula (D), in which R1, R2 and R3 have the meaning given above and X is O, to give a compound of formula I in which X is sulphur

3) when X is N-CN

- 10 - the reaction of a compound of general formula

(E)



(E)

in which R1 R2 and R3 have the meaning given above with either

- 15 e) $\text{Ph}_3\text{PSnN}=\text{C}=\text{NSnPPH}_3$ ethanol (J Med Chem , 35 12 , 1992 2327-2340) or

f) phosphoryl chloride cyanamide triethylamine or

- g) cyanamide acetonitrile (Chem Pharm Bull 42 , 12 1994 , 2475-2482) , or

- 20 h) cyanamide triethylamide, mercury acetate, acetonitrile (Can J Chem 63 , 1985 3089-3101)

to give a compound of formula I in which X is N-CN or alternatively

25

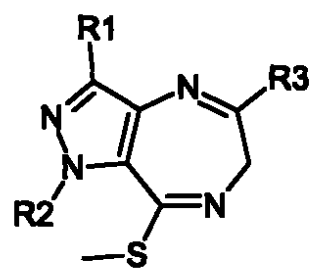
4) when X is N-OR₃,

the reaction of a compound of general formula

64+

73

628



in which R1 R2 and R3 are as defined above with
a compound of formula H_2N-OR_B in which R_B is as
defined above,
to give a compound of formula I in which X is
 $N-OR_B$

5

The invention also relates to the use of a substituted pyrazolo[4,3-e]diazepine of general formula I as a medicinal product

629

5 The invention also relates to the use of a substituted pyrazolo[4,3-e]diazepine of general formula I to prepare a medicinal product for treating complaints relating to a therapy with a phosphodiesterase 4 inhibitor

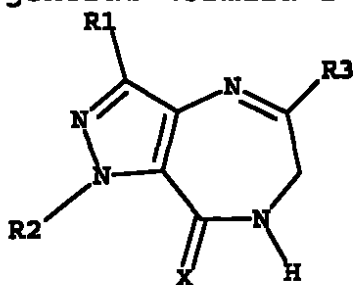
10

The invention also relates to the use of a substituted pyrazolo[4,3-e]diazepine of general formula I for the preparation of a medicinal product intended for treating mammals and particularly for treating humans, especially a medicinal product intended for treating inflammatory complaints such as asthma chronic obstructive bronchopneumopathy Crohn's disease and chronic inflammatory diseases of the intestine and more particularly intended for treating asthma, chronic obstructive bronchopneumopathy and IBD

20

Detailed description of the invention

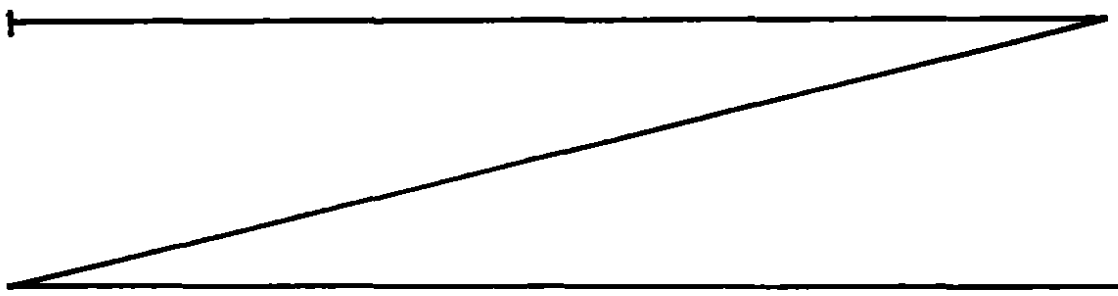
The present invention thus relates to the compounds of general formula I



I

25

in which X R1 R2 and R3 are as defined above



630

TRADUCCIÓN-----

Yo Norvyl O CONNOR BSc Doctor en Filosofía traductor de RWS Group plc, de Europa House Marsham Way, Gerrards Cross, Buckinghamshire, Inglaterra, por la presente declaro que conozco los idiomas inglés y francés y soy traductor competente de ellos Y declaro que a mi leal saber y entender la siguiente es traducción fiel de los documentos que la acompañan en idioma francés -----

Firmado el 12 de enero de 2001 -----

[Aparece una firma ilegible y una aclaración de firma que reza] N O CONNOR En nombre y representación de RWS Group plc-----

631

FRANCIA

INPI Institut National de la Propriete Industrielle

PATENTE

CERTIFICADO DE UTILIDAD - CERTIFICADO DE AGREGADO

COPIA OFICIAL

El Director General del Institut National de la Propriété Industrielle certifica que el documento adjunto es copia fiel de una solicitud patente presentada ante el Instituto

Expedido en París, 11 de diciembre de 2000

En representación del Director General del Institut National de la Propriété Industrielle, El Jefe del Departamento de Patentes

(Firma)

Martine PLANCHE

Institut National de la Propriété Industrielle

SEDE 26bis, rue de Saint Petersburg, 75800 PARIS Cedex 08,

Teléfono 01 53 04 53 04 Fax 01 42 93 59 30

ORGANISMO PÚBLICO NACIONAL CREADO POR LAY No 51-444 del 19 de abril de 1951

INPI - Institut National de la Propriété Industrielle

26 bis rue de Saint Petersburg 75800 Paris Cedex 08

Téléfono 01 53 04 53 04 Fax 01 42 94 86 54

PATENTE

CERTIFICADO DE UTILIDAD

SOLICITUD DE CONCESIÓN 1/2

Código de Propiedad Intelectual - Libro VI

Cerfa No 11354*01

Este formulario se debe presentar en forma legible en tinta
negra

[Aparece un casillero que reza] Reservado para el INPI

FECHA DE PRESENTACIÓN DE LOS DOCUMENTOS 5 DE ENERO DE 2000

LUGAR 75 INPI PARIS B

REGISTRO NACIONAL No 00/000 095

DADO POR EL INPI

FECHA DE PRESENTACIÓN DADA POR EL INPI 5 DE ENERO DE 2000

1 NOMBRE Y DOMICILIO DEL SOLICITANTE O EL REPRESENTANTE A
QUIEN SE DEBE DIRIGIR LA CORRESPONDENCIA

WARNER-LAMBERT COMPANY

cargo de PARKE-DAVIS

M Stéphane Drouin - Service Brevets

3 a 9, rue de la Loge - B P 100

94265 Fresnes cedex (Francia)

633

Referencia del archivo (opcional) A0000080

Confirmación de presentación por fax ☐ No dado por el INPI
al fax

2 CARÁCTER DE LA SOLICITUD Marque uno de los siguientes
casilleros

Solicitud de Patente ☒

Solicitud de certificado de utilidad ☐

Solicitud divisional ☐

Solicitud Inicial No ☐ [en blanco] Fecha ☐ [en blanco]

o solicitud de certificado de utilidad inicial No ☐ [en blanco]
Fecha ☐ [en blanco]

3 TÍTULO DE LA INVENCION (máximo 200 caracteres o espacios)

Pirazolo[4,3-e]diazepinas sustituidas novedosas, composiciones
farmacéuticas que las contienen, uso como productos
medicinales y procesos para prepararlas

4 DECLARACIÓN DE PRIORIDAD O PEDIDO DEL BENEFICIO DE DE LA
FECHA DE PRESENTACIÓN DE UNA SOLICITUD FRANCESA ANTERIOR

País o compañía

Fecha ☐ [en blanco] No ☐ [en blanco]

País o compañía

Fecha ☐ [en blanco] No ☐ [en blanco]

País o compañía

649

634

Fecha [en blanco] No [en blanco]

[] Si hay otras prioridades marque el casillero y use el formulario continuación"

5 SOLICITANTE [] Si hay otros solicitantes, marque el casillero y use el formulario continuación"

Nombre o nombre de la compañía WARNER-LAMBERT COMPANY

Nombres [en blanco]

Forma legal [en blanco]

SIREN No [en blanco]

Código APE-NF [en blanco]

Domicilio Calle 201 Tabor Road

Código postal y ciudad NJ 07950 MORRIS PLAINS

País Estados Unidos

Nacionalidad Estados Unidos

Teléfono (optativo) [en blanco]

Fax (opcional) [en blanco]

E-mail (opcional) [en blanco]

INPI - Institut National de la Propriété Industrielle

PATENTE

CERTIFICADO DE UTILIDAD

SOLICITUD DE CONCESIÓN 2/2

Cerfa No 11354*01

[Aparece un casillero que reza] Reservado para el INPI

FECHA DE PRESENTACIÓN DE LOS DOCUMENTOS 5 DE ENERO DE 2000

LUGAR 75 INPI PARIS B

REGISTRO NACIONAL No 00/000 095

DADO POR EL INPI

Referencia de archivo A0000080

6 REPRESENTANTE

Apellido [en blanco]

Nombre [en blanco]

Compañía [en blanco]

No de poder y/o contrato [en blanco]

Domicilio Calle [en blanco] Código postal y ciudad [en blanco]

Teléfono (opcional) [en blanco]

Fax [en blanco]

E-mail (opcional) [en blanco]

7 INVENTOR(ES)

Los inventores son los solicitantes

☐ sí

☒ no En este caso, presente una designación por separado

8 INFORME DE BÚSQUEDA Sólo para solicitudes de patente
(incluyendo divisionales y conversiones)

Recopilación inmediata ☒

Recopilación diferida ☐

Arancel pagado en cuotas Pago en tres cuotas, sólo para
personas físicas

☐ sí

☐ no

9 REDUCCIÓN DE ARANCELES Sólo para personas físicas

☐ Solicitada por primera vez para esta invención (adjuntar
[ilegible])

☐ Solicitada con anterioridad a la presentación (adjuntar
copia de la resolución favorable para esta invención o indicar
su referencia)

Si usted usó el formulario "continuación", indique el número
de páginas que se adjuntan

10 FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

(Nombre y carácter del firmante)

[firma]

Stéphane Drouin - Funcionario de Patentes (Poder General No
7808 a)

FIRMADO POR LA SUPERINTENDENCIA O EL INPI

[firma ilegible]

La Ley No 78-17 del 6 de enero de 1978 relacionada con el
procesamiento de datos, archivos y libertades es aplicable a
las respuestas dadas en este formulario. Garantiza el derecho
de acceso y de modificación de los datos concernientes a usted
que obran en el INPI.

INPI - Institut National de la Propriété Industrielle

DEPARTAMENTO DE PATENTES

26 bis rue de Saint Petersburg, 75800 Paris Cedex 08

Teléfono 01 53 04 53 04 Fax 01 42 94 86 54

PATENTE

CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de Propiedad Intelectual - Libro VI

Cerfa No 11354*01

DESIGNACIÓN DE LOS INVENTORES Página Np 1/2

(si el solicitante no es el inventor o el unico inventor)

Este formulario se debe presentar en forma legible en tinta
negra

Referencia de archivo (opcional) A0000080

REGISTRO NACIONAL No 0/00 095

TÍTULO DE LA INVENCIÓN (máximo 200 caracteres o espacios)

Pirazolo[4,3-e]diazepinas sustituidas novedosas, composiciones
farmacéuticas que las contienen, uso como productos
medicinales y procesos para prepararlas

SOLICITANTE(S)

WARNER-LAMBERT COMPANY

639

DESIGNA COMO INVENTOR(ES) (Indicar arriba a la derecha
"Página 1/1" Si hay más de 3 inventores use un formulario
idéntico y numere cada página, indicando el numero total de
páginas)

Apellido BURNOFF

Nombres Catherine

Domicilio Calle 39, rue de Lattre de Tassingny¹

Código postal y ciudad 91700 Ste Genevieve des Bois

Compañía empleadora (opcional) [en blanco]

Apellido BERECEBAR

Nombres Amaya

Domicilio Calle 9, rue Vergnaud

Código postal y ciudad 75013 París

Compañía empleadora (opcional) [en blanco]

Apellido NAVET

Nombres Michel

Domicilio Calle 1, rue Hector Berlioz

Código postal y ciudad 91460 Marcoussis

Compañía empleadora (opcional) [en blanco]

FECHA Y FIRMA(S) DEL SOLICITANTE(S) O DEL REPRESENTANTE

(Nombre y carácter del firmante)

5 de enero de 2000

Stéphane Drouin - Funcionario de Patentes

La Ley No 78-17 del 6 de enero de 1978 relacionada con el procesamiento de datos, archivos y libertades es aplicable a las respuestas dadas en este formulario. Garantiza el derecho de acceso y de modificación de los datos concernientes a usted que obran en el INPI.

6A

INPI - Institut National de la Propriété Industrielle

DEPARTAMENTO DE PATENTES

26 bis, rue de Saint Petersburg 75800 Paris Cedex 08

Telefono 01 53 04 53 04 Fax 01 42 94 86 54

PATENTE

CERTIFICADO DE UTILIDAD

Código de Propiedad Intelectual - Libro VI

Cerfa No 11354*01

DESIGNACIÓN DE LOS INVENTORES Página No 2/2

(si el solicitante no es el inventor o el unico inventor)

Este formulario se debe presentar en forma legible en tinta negra

Referencia de archivo (opcional) A0000080

REGISTRO NACIONAL No 0/00 095

TÍTULO DE LA INVENCION (maximo 200 caracteres o espacios)

Pirazolo[4,3-e]diazepinas sustituidas novedosas, composiciones farmacéuticas que las contienen, uso como productos medicinales y procesos para prepararlas

SOLICITANTE(S)

WARNER-LAMBERT COMPANY

DESIGNA COMO INVENTOR(ES) (Indicar arriba a la derecha
"Página 1/1" Si hay más de 3 inventores, use un formulario
idéntico y numere cada página, indicando el número total de
páginas)

Apellido DEWALD

Nombres Horace A

Domicilio Calle [en blanco]

Código postal y ciudad [en blanco]

Compañía empleadora (opcional) [en blanco]

Apellido [en blanco]

Nombres [en blanco]

Domicilio Calle [en blanco]

Código postal y ciudad [en blanco]

Compañía empleadora (opcional) [en blanco]

Apellido [en blanco]

Nombres [en blanco]

Domicilio Calle [en blanco]

Código postal y ciudad [en blanco]

Compañía empleadora (opcional) [en blanco]

FECHA Y FIRMA(S) DEL SOLICITANTE(S) O DEL REPRESENTANTE

(Nombre y carácter del firmante)

5 de enero de 2000

(firma)

Stéphane Drouin - Funcionario de Patentes

La Ley No 78-17 del 6 de enero de 1978 relacionada con el procesamiento de datos, archivos y libertades es aplicable a las respuestas dadas en este formulario. Garantiza el derecho de acceso y de modificación de los datos concernientes a usted que obran en el INPI.

52

644

DOCUMENTOS QUE CONTIENEN CORRECCIONES

PÁGINA(S) (LN FRANCÉS) DE LA MEMORIA DESCRIPTIVA O DE LAS REIVINDICACIONES O PÁGINA(S) DE DIBUJOS			R M *	FECHA DE LA CORRESPON- DENCIA	FECHA DEL SELLO DEL CORRECTOR
Enmendadas	Omitidas	Agregadas			
12				18 de mayo de 2000	AMH 29 de mayo de 2000

* Un cambio hecho en el texto de las reivindicaciones originales, a menos que el cambio derive de las disposiciones del Artículo R 612-36 del Código de la Propiedad Intelectual está indicado por la referencia "R M " (reivindicaciones enmendadas)

PIRAZOLO[4,3-e]DIAZEPINAS SUSTITUIDAS NOVEDOSAS, COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LAS CONTIENEN, SU USO COMO PRODUCTOS MEDICINALES Y PROCESOS PARA PREPARARLAS

La invención se relaciona con pirazolo[4,3-e]diazepinas sustituidas novedosas, con composiciones farmacéuticas que las contienen, con su uso como productos medicinales y con procesos para prepararlas

Antecedente tecnológico de la invención

El 3 ,5 -monofosfato de adenosina cíclica (cAMP) es un segundo mensajero intracelular ubicuo que es intermedio entre un primer mensajero (hormona, neurotransmisor o autocoide) y las respuestas funcionales celulares el primer mensajero estimula la enzima responsable de la síntesis del cAMP según qué células estén involucradas, el cAMP interviene en numerosas funciones metabólica, contráctil o secretora

Los efectos del cAMP terminan cuando éste es degradado por las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos, que son enzimas intracelulares que catalizan su hidrólisis en 5'-monofosfato de adenosina inactiva

Se han distinguido al menos 11 familias principales de fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE) en los mamíferos, numeradas de 1 a 11 de acuerdo con su estructura, su comportamiento cinético, su especificidad para el sustrato o su sensibilidad a los efectores (Beavo J A et al (1990) Trends Pharmacol Sci 11, 150-155 Beavo J A et al (1994) Molecular Pharmacol 46 399-405) Las enzimas PDE4 son específicas para el cAMP

Son conocidos los compuestos inhibidores de fosfodiesterasa no específica que inhiben varias familias de enzimas. Éste es el caso de ciertas metil xantinas tales como la teofilina. Estos compuestos tienen un bajo índice terapéutico en particular debido a su acción sobre tipos de PDE presentes en células que no son las células objetivo. A la inversa, ciertas familias de PDE pueden ser inhibidas selectivamente por diversos agentes farmacológicos. La hidrólisis de nucleótidos cíclicos se hace más lenta y su concentración aumenta entonces solamente en las células en las cuales se halla el tipo de PDE que es sensible al inhibidor.

Se muestra una ventaja específica para las fosfodiesterasas 4 (PDE4), que han sido identificadas en muchos tejidos que incluyen el sistema nervioso central, el corazón, el endotelio

vascular, el musculo liso vascular y el de las vías respiratorias las líneas mieloides y las líneas linfoides

Un aumento en el cAMP en las células involucrado en la inflamación inhibe su activación inhibición de la síntesis y liberación de los mediadores en los mastocitos, los monocitos, los eosinófilos y los basofilos polimorfonucleares, inhibición de la quimiotaxis y la desgranulación de los neutrófilos y los eosinófilos polimorfonucleares inhibición de la proliferación y la diferenciación de los linfocitos

Las citoquinas, en particular las TNF y las interleucinas, producidas por diversos tipos de leucocitos tales como los linfocitos T, los monocitos y los eosinófilos polimorfonucleares, tienen un importante papel en el inicio de manifestaciones inflamatorias, en particular en la respuesta a la estimulación por un alergen en las vias respiratorias

Más aun, el cAMP reduce la tonicidad de las fibras del músculo liso en las vías respiratorias

Se podría esperar entonces que los inhibidores de PDE4 selectivos tengan actividad terapéutica como productos medicinales antiinflamatorios y antialérgicos, y en el

tratamiento de diversas enfermedades respiratorias tales como asma enfisema y bronquitis crónica

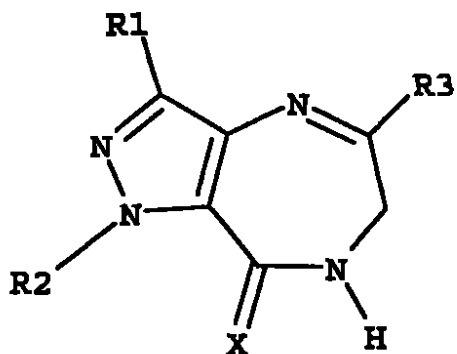
Se ha realizado una amplia investigación durante varios años de la producción y el desarrollo de potentes inhibidores de PDE4. Esto se considera difícil debido al hecho de que muchos inhibidores potenciales de PDE4 no están desprovistos de actividad sobre las fosfodiesterasas de otras familias.

En la actualidad, la falta de selectividad de los inhibidores de PDE4 representa entonces un importante problema dado el nivel de las funciones reguladas por el cAMP. Por lo tanto existe una necesidad de inhibidores de PDE4 potentes y selectivos, es decir inhibidores que no tengan ninguna acción con respecto a PDE que pertenezcan a otras familias.

Resumen de la Invención

La invención se relaciona con pirazolo[4,3-e]diazepinas sustituidas con la fórmula general I siguiente

644



I

en donde

R₁ se elige de los siguientes grupos

hidrógeno

alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono

cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

alquilocicloalquilo que comprende un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno oxígeno y azufre

arilalquilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre

650

alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono,
 optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de
 nitrógeno, oxígeno y azufre

alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6
 átomos de carbono

los grupos $(CH_2)_nOR_B$ $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_nC(O)R_B$ $(CH_2)_nCOOR_B$,
 $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nSR_B$, $(CH_2)_nC(S)R_B$, $(CH_2)_nC(S)OR_B$,
 $(CH_2)_nC(S)SR_B$ $(CH_2)_nNR_BR_C$ $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$ $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$,
 $(CH_2)_nNR_DC(O)NR_DR_B$ o $(CH_2)_nZ$, en donde

R_A se elige de alquilo lineal o ramificado que
 contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

alquilocicloalquilo que comprende un grupo alquilo
 que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo
 cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de
 carbono

arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono,
 optativamente interrumpido con un heteroátomo
 elegido de nitrógeno oxígeno y azufre

arilalquilo que contiene de 6 a 10 átomos de
 carbono, optativamente interrumpido con un
 heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre,

alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de
 carbono, optativamente interrumpido con un
 heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre

alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono

R_B y R_C , que pueden ser idénticos o diferentes, se eligen de hidrógeno,

alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono

cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

alquilcicloalquilo que comprende un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre

arilalquilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno oxígeno y azufre,

alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre,

alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, siendo posible que R_B y R_C formen un anillo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono

652

que pueden incluir uno o más heteroátomos elegidos de S N y O

R_0 es hidrógeno o alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono

Z es un halógeno y

n es un numero entero de 0 a 4 inclusive

R_2 se elige de los siguientes grupos

alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono

alquilocicloalquilo que comprende un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno oxígeno y azufre

alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre

alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono

los grupos $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_nC(O)R_B$,
 $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nSR_B$, $(CH_2)_nC(S)R_B$,

653

$(CH_2)_m C(S)OR_B$, $(CH_2)_m C(S)SR_B$, $(CH_2)_m NR_B R_C$,
 $(CH_2)_m C(O)NR_B R_C$, $(CH_2)_m NR_C C(O)R_B$ $(CH_2)_m NR_D C(O)NR_D R_B$ o
 $(CH_2)_m Z$ en donde

R_A , R_B , R_C , R_D y Z son lo definido anteriormente,

y m es un número entero de 1 a 4 inclusive

n es un número entero de 0 a 4 inclusive

R_3 se elige de los siguientes grupos

hidrógeno

alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono

cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono,

alquilocicloalquilo que comprende un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono

optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre

arilalquilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono,

optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre

alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono,

optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre

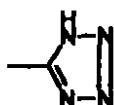
alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono

654

los grupos $(CH_2)_nOR_B$ $(CH_2)_nCF_3$ $(CH_2)_nC(O)R_B$ $(CH_2)_nCOOR_B$,
 $(CH_2)_nOC(O)R_A$ $(CH_2)_nSR_B$ $(CH_2)_nC(S)R_B$ $(CH_2)_nC(S)OR_B$
 $(CH_2)_nC(S)SR_B$, $(CH_2)_nNR_BR_C$ $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$ $(CH_2)_nNR_C(O)R_B$,
 $(CH_2)_nNR_D(O)NR_DR_B$ o $(CH_2)_nZ$ en donde

R_A , R_B , R_C , R_D y n son lo definido anteriormente
 los grupos arilo arilalquilo, y alquilarilo definidos
 anteriormente son no sustituidos o sustituidos en el
 grupo arilo con 1 2 o 3 grupos elegidos de

halógeno, hidroxilo NO , NO_2 , CN , alcoxi que contiene
 de 1 a 4 átomos de carbono, $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nNR_BR_C$,
 $(CH_2)_nNC(O)R_B$ $(CH_2)_nHNSO_2R_B$, $(CH_2)_nN(SO_2R_B)_2$, CO_2R_B , CF_3
 y



en donde R_B , R_C y n son lo definido anteriormente y

X es S , O , $N-CN$ o $N-OR_B$ en donde R_B es lo definido
 anteriormente

o los óxidos correspondientes o los derivados
 farmacéuticamente aceptables

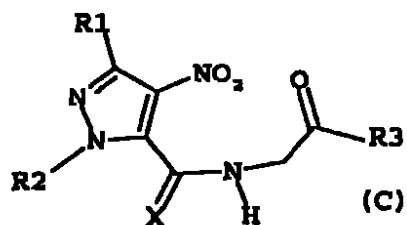
Los compuestos de la invención tienen propiedades inhibitoras
 de la liberación de $PDE4$ y/o $TNF\alpha$. Algunos de estos compuestos

son también inhibidores selectivos de subtipos de PDE4. Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de enfermedades que incluyen el cáncer, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la fibrosis, las cicatrices excesivas que incluyen las cicatrices dérmicas excesivas tales como las cicatrices dérmicas normales o anormales posteriores a heridas o cirugías, osteoartritis, osteoporosis, esclerosis múltiple, ansiedad, depresión, dermatitis atópica, artritis reumatoidea, ataque séptico, enfermedades inmunes que incluyen lupus eritematoso diseminado, psoriasis, rechazo de injertos y rinitis alérgica, así como enfermedades que involucran la producción de TNF y más particularmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como asma, bronconeumopatía obstructiva crónica, isquemia de reperfusión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, enfermedad de Crohn y enfermedades inflamatorias crónicas del intestino.

La invención también se relaciona con un proceso para sintetizar un compuesto de la fórmula general I, el mencionado proceso se caracteriza porque comprende

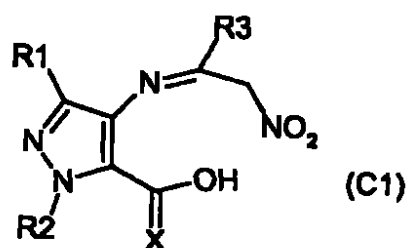
1) cuando X es O o S

- la ciclización de un compuesto de la fórmula general (C)



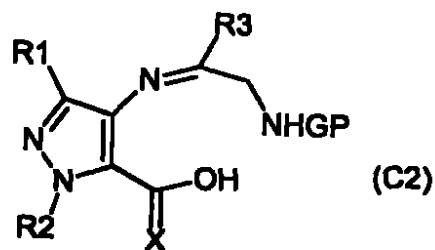
en donde R_1 , R_2 , R_3 y X tienen el significado dado anteriormente, o

- la reducción y luego la ciclización de un compuesto de la fórmula general (C1)

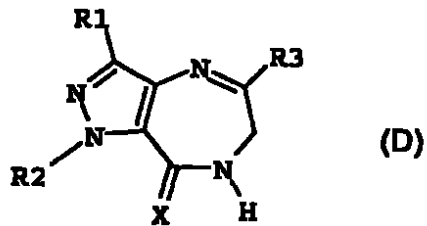


en donde R_1 , R_2 , R_3 y X tienen los significados dados anteriormente, o

- la desprotección y la ciclización de un compuesto de la formula general (C2)



en donde R_1 , R_2 , R_3 y X tienen el significado dado anteriormente y GP es un grupo protector, para dar un compuesto de la fórmula general D,



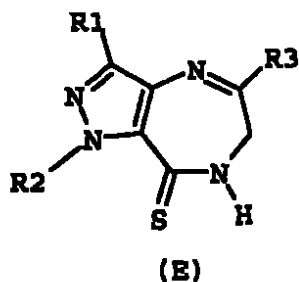
en donde R_1 , R_2 , R_3 y X tienen los significados dados anteriormente

2) cuando X es S

- la tiónación de un compuesto de la fórmula general (D), en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado dado anteriormente y X es O, para dar un compuesto de la fórmula I en donde la unión X es azufre

3) cuando X es N-CN

- la reacción de un compuesto de la fórmula general (E)



en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado dado anteriormente,
con

a) $\text{Ph}_3\text{PSnN}=\text{C}=\text{NSnPPH}_3$, etanol (J Med Chem 35, 12 1992
2327-2340) o

b) cloruro de fosforilo cianamida, trietilamina o

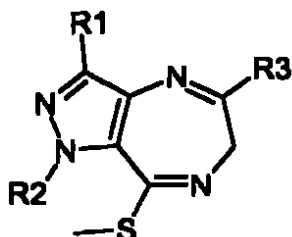
c) cianamida, acetonitrilo (Chem Pharm Bull 42 12 1994
2475-2482) o

c) cianamida, trietilamida, acetato de mercurio, acetonitrilo
(Can J Chem 63 1985 3089-3101)

para dar un compuesto de la fórmula I en donde X es N-CN o
alternativamente

4) cuando X es N-OR_B,

- la reacción de un compuesto de la fórmula general



en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado dado anteriormente,
con un compuesto de la fórmula $\text{H}_2\text{N-OR}_B$, en donde R_B es lo
definido anteriormente,
para dar un compuesto de la fórmula I en donde X es N-OR_B

[Sobre el margen superior derecho aparece una leyenda que reza | Página Corregida

[Corresponde a la página 11 de la versión en inglés]

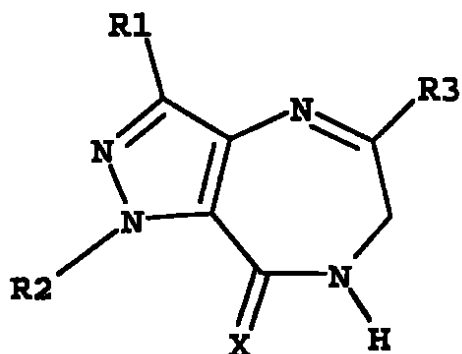
La invención también se relaciona con el uso de una pirazolo[4,3-e]diazepina sustituida de la fórmula general I como un producto medicinal

La invención también se relaciona con el uso de una pirazolo[4,3-e]diazepina sustituida de la fórmula general I para preparar un producto medicinal para tratar enfermedades que se relaciona con una terapia con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4

La invención también se relaciona con el uso de una pirazolo[4,3-e]diazepina sustituida de la fórmula general I para la preparación de un producto medicinal destinado para el tratamiento de mamíferos y particularmente para el tratamiento de humanos, especialmente un producto medicinal destinado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como asma, bronconeumopatía obstructiva crónica, enfermedad de Crohn y enfermedades inflamatorias crónicas del intestino y más particularmente está destinado para el tratamiento de asma, bronconeumopatía obstructiva crónica e IBD

Descripción Detallada de la invención

La presente invención se relaciona entonces con los compuestos de la fórmula general I



I

en donde X R₁, R₂ y R₃ son lo definido anteriormente

CERTIFICO QUE LA QUE ANTECEDE ES TRADUCCIÓN FIEL AL ESPAÑOL DE
LA TRADUCCIÓN AL IDIOMA INGLÉS DEL DOCUMENTO ORIGINAL EN
IDIOMA EXTRANJERO QUE TUVE A MI VISTA Y A LA CUAL ME REMITO EN
BUENOS AIRES A LOS VEINTIUN DÍAS DEL MES DE FEBRERO DE DOS MIL
UNO -----

A

La invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la fórmula general I definido anteriormente, en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable

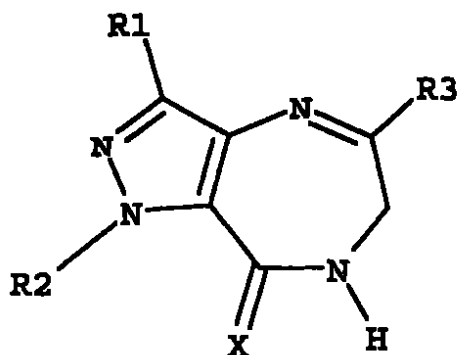
La invención también se relaciona con el uso de una pirazolo[4,3-e]diazepina sustituida de la fórmula general I como un producto medicinal

La invención también se relaciona con el uso de una pirazolo[4,3-e]diazepina sustituida de la fórmula general I para preparar un producto medicinal para tratar enfermedades que se relaciona con una terapia con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4

La invención también se relaciona con el uso de una pirazolo[4,3-e]diazepina sustituida de la fórmula general I para la preparación de un producto medicinal destinado para el tratamiento de mamíferos y particularmente para el tratamiento de humanos, especialmente un producto medicinal destinado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como asma, bronconeumopatía obstructiva crónica, enfermedad de Crohn y enfermedades inflamatorias crónicas del intestino y más particularmente está destinado para el tratamiento del asma y la bronconeumopatía obstructiva crónica

Descripción Detallada de la invención

La presente invención se relaciona entonces con los compuestos de la fórmula general I



I

en donde X R₁ R₂ y R₃ son lo definido anteriormente

La invención también se relaciona más particularmente con los compuestos de la fórmula general I en donde

R₁ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono

R₂ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo (CH₂)_nOH, en donde n es un número entero de 1 a 4 inclusive

R_3 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo elegido de fenilo y tienilo, que pueden ser no sustituidos o sustituidos con un grupo elegido de halógeno, hidroxilo metoxi, NH_2 CH_3 y

X es S u O

La invención se relaciona más particularmente con compuestos de la fórmula general I en donde

R_1 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono

R_2 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo $(CH_2)_nOH$, en donde n es un número entero de 1 a 4 inclusive

R_3 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono un grupo arilo elegido de fenilo y tienilo que puede ser no sustituido o sustituido con un grupo elegido de halógeno, hidroxilo metoxi, NH_2 y CH_3 y

X es S

Entre los grupos definidos anteriormente, los siguientes sustituyentes son particularmente preferidos

El grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos son, entre otros, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo, terc-butilo, n-butilo, sec-butilo e isobutilo.

El grupo alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de ellos comprenden etilideno, propilideno y butilideno.

El grupo alquilocicloalquilo que comprende un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, particularmente de 1 a 4 átomos de carbono, y un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de ellos incluyen metilciclopropilo, metilciclobutilo y metilciclohexilo.

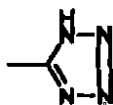
El grupo cicloalquilo que comprende de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de ellos son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El grupo arilo es un grupo aromático que contiene de 5 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos son fenilo, bencilo, tolilo y naftilo. Este grupo arilo puede optativamente ser interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre. El término "interrumpido" significa que el heteroátomo puede reemplazar a un átomo de carbono del anillo. Ejemplos de tales grupos que contienen un heteroátomo son, entre otros, tienilo y piridilo.

El término alquilarilo corresponde a un grupo que contiene un grupo alquilo y un grupo arilo definidos anteriormente, unidos al resto de la molécula a través del grupo alquilo.

El término arilalquilo corresponde a un grupo que contiene un grupo alquilo y un grupo arilo definidos anteriormente, unidos al resto de la molécula a través del grupo arilo.

Los grupos arilo, alquilarilo y arilalquilo definidos anteriormente pueden ser no sustituidos o sustituidos en el grupo arilo con 1, 2 o 3 grupos elegidos de halógeno, hidroxilo, NO, NO₂, alcoxi que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, (CH₂)_nNR_BR_C, (CH₂)_nNC(O)R_B, (CH₂)_nHNSO₂R_B, CO₂R_B, CF₃ y



en donde R_B , R_C y n son lo definido anteriormente

Halógeno comprende cloro bromo, flúor y yodo

Los compuestos de la siguiente lista están entre los compuestos preferidos de la presente invención

1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

1-Etil-5-(4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

5-(4-Bromofenil)-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3-metil-5-naftalen-2-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-(3-Clorotiofen-2-il)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

Metil 3-(1-etil-3-metil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)propanoato

5-(4-Clorofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-(4-Aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-(3-Bromofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-(2-Hidroxi-etil)-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(3-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-(2-Aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(2-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3-metil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-(3-Aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-(4-Aminofenil)-3-terc-butil-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-(4-Aminofenil)-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona y

1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

Derivados de los compuestos de la invención

Los compuestos usados en la invención incluyen los solvatos, los hidratos, las sales farmacéuticamente aceptables y los polimorfos (estructuras de cristales diferentes) de los compuestos de acuerdo con la invención que están designados como los derivados farmacéuticamente aceptables de ellos

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, acetato de calcio, calsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato,

fumarato, gluceptato gluconato glutamato,
 glicololactato hexilresorcinato hidrabamina,
 bromhidrato clorhidrato, hidroxinaftoato, yodato isetionato
 lactato lactobionato maleato maleato, mandelato, mesilato
 metil bromuro, metil nitrato, metil sulfato, mucato,
 napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato,
 fosfato/difosfato, poligalacturonato salicilato, estearato,
 subacetato succinato sulfato, tanato, tartrato, teoclate,
 trietiodida, benzatina cloroprocaina, colina, dietanolamina,
 etilendiamina, meglumina procaina, aluminio, calcio, litio,
 magnesio, potasio sodio y zinc (ver también "Sales
 Farmacéuticas", por Berge S M et al (1997) J Pharm Sci 66
 1-19, cuyo contenido se incorpora en la presente invención
 como referencia)

El uso de una prodroga de un compuesto de acuerdo con la
 invención también está contemplado (Ver en particular
 Bundgaard, et al, Acta Pharm Suec, 1987 24 233-246)

Las mezclas de los compuestos también son consideradas

Formulación farmacéutica de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención se administran en la forma de
 composiciones que son apropiadas para la naturaleza y la

gravedad de la enfermedad que se ha de tratar La dosificación diaria en el hombre es generalmente entre 2 mg y 1 g del producto lo cual puede ser absorbido en una o más ingestiones Las composiciones se preparan mediante métodos que son comunes para los expertos en el arte y generalmente comprenden del 0,5% al 60% en peso del principio activo (compuesto de la fórmula I) y del 40% al 99,5% en peso de un vehículo farmacéuticamente aceptable Las composiciones de la presente invención se preparan entonces en formas que son compatibles con la vía de administración deseada A modo de ejemplo, están contempladas las siguientes formas, aunque la lista que figura a continuación no es taxativa

1) Formas para administración oral

Tabletas, cápsulas, sachets de polvo para suspensión bebible, cápsulas de gel, cápsulas de gel gastro-resistentes, formas de liberación sostenida, emulsiones cápsulas de oblea de HPMR o cápsulas de gel, liofilizatos para ser fundidos debajo de la lengua, soluciones bebibles, suspensiones y sachets de polvo para una solución bebible

Los polvos, tabletas, cápsulas o formas encapsuladas preferentemente contienen del 5% al 70% del principio activo Los soportes adecuados son, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar,

pectina, dextrina, almidón, goma tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, cera de bajo punto de fusión manteca de cacao y similares

Las tabletas polvos, y cápsulas pueden usarse como una dosificación única para administración oral

En los polvos, el soporte es un sólido finamente dividido, que es una mezcla con el compuesto finamente dividido de la fórmula general I

En las tabletas el compuesto activo se mezcla con el soporte que tiene las propiedades de unión requeridas, en la cantidad adecuada y con la mezcla luego se fabrican tabletas de la forma y tamaño requeridos

Las soluciones acuosas para la administración oral pueden prepararse disolviendo el principio activo y agregando, si es necesario, colorantes mejoradores del sabor, saborizantes estabilizadores, espesantes etc A modo de ejemplo, el principio activo puede dispersarse en la forma de un polvo finamente dividido en agua con un material viscoso tal como gomas sintéticas, resinas metilcelulosa carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes de suspensión conocidos en el campo farmacéutico

2) Formas para administración parenteral

Vía Intravenosa

Soluciones acuosas soluciones en agua/co-solvente soluciones usando uno o más agentes solubilizantes, suspensiones coloidales emulsiones suspensiones nanoparticuladas que pueden usarse para inyectar formas de liberación sostenida, formas dispersadas y liposomas

Las soluciones estériles del principio activo en agua y/o propilenglicol pueden mencionarse como ejemplos de preparaciones líquidas que son adecuadas para la administración parenteral. Las preparaciones líquidas pueden también formularse en la forma de soluciones acuosas de polietilenglicol.

Vía Subcutánea/intramuscular

Además de las formas que pueden usarse por vía intravenosa que también pueden usarse para las vías subcutánea e intramuscular también se pueden usar otros tipos de formas tales como suspensiones, formas dispersadas, geles de liberación sostenida e implantes de liberación sostenida.

3) Formas para administración tópica

Entre las formas tópicas más comunes están las cremas, geles (fases acuosas gelificadas con polímeros), parches, que son

vendas para ser adheridas directamente a la piel y que pueden usarse para tratar dermatosis sin penetración percutánea de la sustancia activa aspersiones, emulsiones y soluciones

4) Formas para administración pulmonar

En esta categoría se distinguen formas tales como soluciones para aspersiones, polvos para inhaladores y otras formas adecuadas

5) Formas para administración nasal

Éstas se relacionan especialmente con soluciones o suspensiones para gotas

6) Formas para administración rectal

Se seleccionan supositorios y geles entre otros

Para la preparación de supositorios, una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos y manteca de cacao, se funde en una primera etapa y el principio activo luego se dispersa en ella, por ejemplo con agitación mecánica. La mezcla homogénea fundida luego se vierte en moldes de la forma apropiada y luego se la deja enfriar y solidificar.

También se contempla usar formas que permiten la administración de soluciones oftalmológicas o que permiten la administración del principio activo a través de la vía vaginal

Otra categoría importante de formas farmacéuticas que se pueden usar en el contexto de la presente invención se relaciona con formas para mejorar la solubilidad del principio activo. A modo de ejemplo, se contempla usar soluciones acuosas de ciclodextrina, y más particularmente formas que comprenden hidroxipropil beta ciclodextrina. Una revisión detallada de este tipo de forma farmacéutica se da en el artículo publicado con la referencia *Periódico de la Ciencia Farmacéutica*, 1142-1169, 85 (11) 1996, e incorporado en la presente solicitud de patente como referencia.

Las diversas formas farmacéuticas recomendadas anteriormente se describen en detalle en el libro "Pharmacie galénique [Pharmaceutical pharmacy]" por A. Lehir (publicado por Masson 1992 (6ª edición)), que se incorpora en la presente solicitud de patente como referencia.

Síntesis de los compuestos de la presente invención

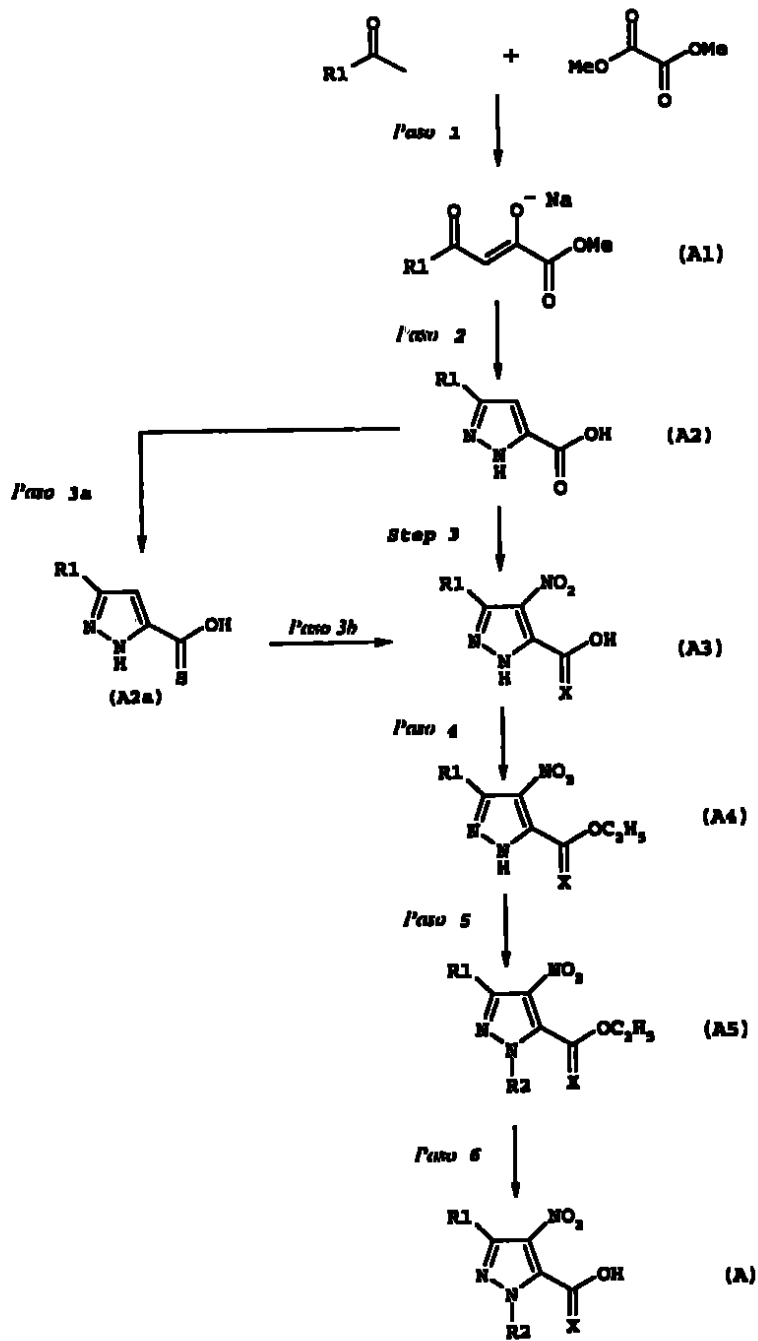
Un objeto de la invención es también un proceso para preparar los compuestos de acuerdo con la invención que se ilustra en

los esquemas de reacción que figuran a continuación Los materiales iniciales están comercialmente disponibles o pueden ser sintetizados mediante métodos estándar

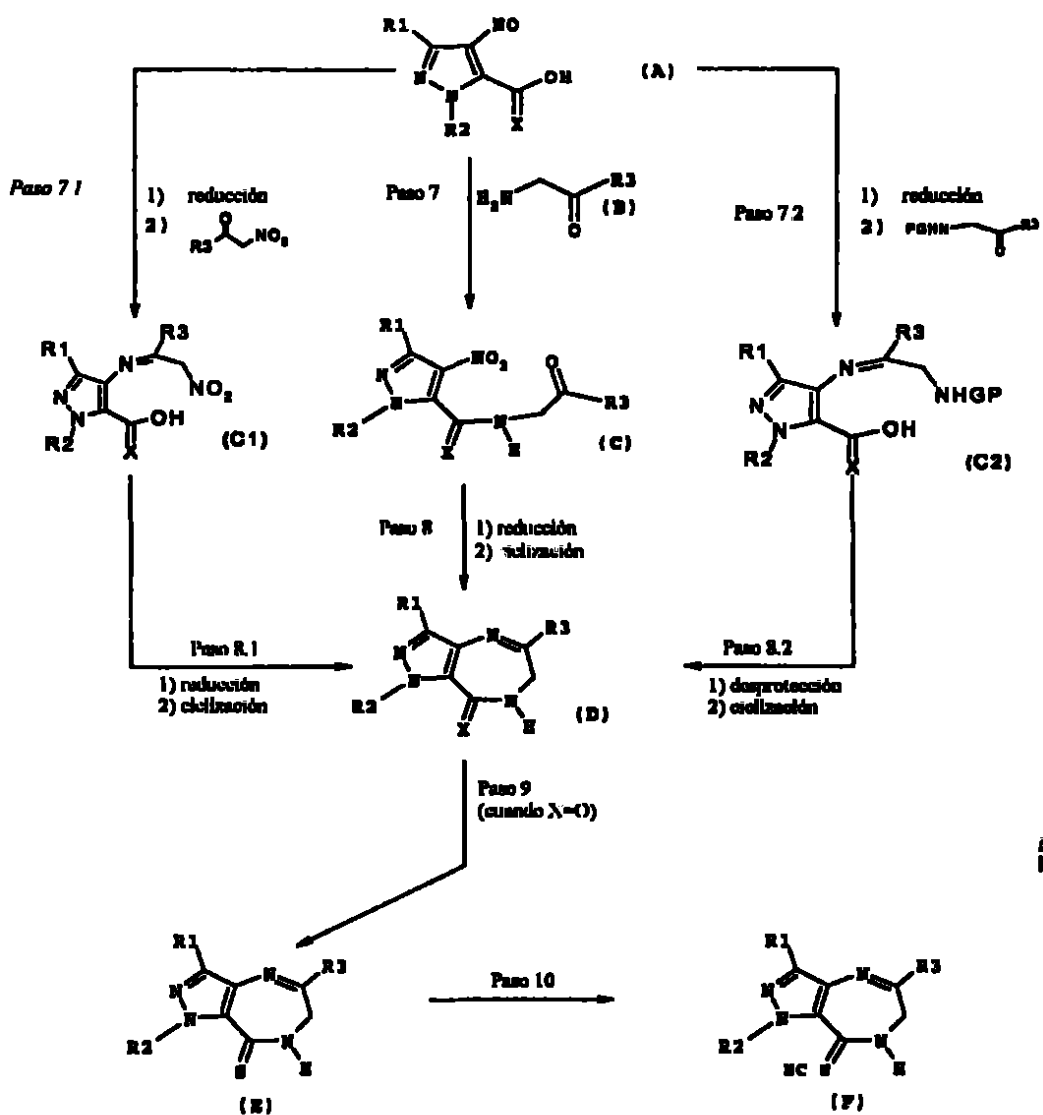
Esquema de reacción 1

En la descripción siguiente, cada uno de los pasos del esquema de reacción se describe en términos generales y luego se ejemplifican en ciertos casos en referencia al compuesto 1-etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona (R_1 = isopropilo R_2 = etilo R_3 = fenilo) Sin embargo, está claro que este proceso se aplica en forma similar a los demás compuestos, los materiales iniciales se eligen en una forma apropiada (es posible que las funciones reactivas, si hubiera sean protegidas en una forma convencional)

Esquema de reacción 1



Esquema de reacción 1 (continuación)



Paso 1

Una R_1 -metil cetona en donde R_1 es uno de los sustituyentes del compuesto de la fórmula general I, reacciona con un dietil oxalato en la presencia de sodio para dar el compuesto de la fórmula A1

A modo de ejemplo, 0,37 g (0,0138 mol) de sodio se disuelve en 40 ml de etanol anhidro bajo nitrógeno a temperatura ambiente. Se agrega 1,86 ml (13,6 mmol) de dimetil oxalato en 10 ml de etanol anhidro. Se agrega 1,47 ml (13,6 mmol) de isopropil metil cetona. La mezcla de la reacción se deja en agitación toda la noche a temperatura ambiente y luego se evapora hasta secarse. El producto obtenido se aísla en la forma de un polvo naranja amorfo (compuesto A1 en donde R_1 = isopropilo) $m = 3,1$ g (100%)

MS (ES+), $m/z = 185$

Rf (CH_2Cl_2 /acetona 90/10) = 0,91

Paso 2

Luego se lleva a cabo una ciclización del compuesto A1, por ejemplo con un sulfato de hidrazina en la presencia de hidróxido de potasio para dar un núcleo de pirazol (A2) que comprende el sustituyente R_1

A modo de ejemplo, 0,98 g (14,8 mmol) de hidróxido de potasio se disuelve en 7,5 ml de H_2O y el medio de reacción se enfría a 0 °C. Se agregan 3,1 g (14,8 mmol) del compuesto A1 (R_1 =

isopropilo) en porciones y la mezcla se agita durante 30 minutos a 0 °C. Se agrega 1,94 g (14,8 mmol) de sulfato de hidrazina y la mezcla luego se agita durante 45 minutos a 0 °C. Después de la filtración, el precipitado se enjuaga con una pequeña cantidad de agua y luego se seca para dar 0,93 g (13%) de un polvo blanco (compuesto A2).

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

1,2 ppm (6H, d), 2,95 ppm (1H, m), 6,45 ppm (1H, s), 12,3 ppm (1H, m)

Paso 3a

El Paso 3a es un paso alternativo del paso 9 que se describe a continuación. Permite la introducción de un átomo de azufre en la posición del sustituyente X desde los primeros pasos de la síntesis. Esta nitración se realiza directamente sobre el compuesto A2 para dar el compuesto A2a.

Pasos 3b y 3c

Luego se realiza una nitración del núcleo de pirazol del compuesto A2a o A2, por ejemplo mediante la reacción de uno de estos últimos compuestos con un nitrato tal como nitrato de sodio. Se obtiene así el compuesto A3.

Por ejemplo, se introducen 100 ml de H₂SO₄ concentrado en un matraz de base circular. El matraz se enfría a 0 °C y se agregan 10,09 g (0,065 mol) del compuesto A2 (R₁ =

isopropilo) (0,065 mol), luego se agregan 16,5 g (0,195 mol) de NaNO_2 . La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 24 horas. El medio de reacción se vierte suavemente en 200 ml de agua helada, enfriando el matraz si es necesario, y se agita durante 30 minutos. El precipitado se filtra y se enjuaga con H_2O . Después de secar, se obtienen 4,25 g (33%) de un polvo blanco (compuesto A3 en donde $R_1 = \text{isopropilo}$).

MS (ES-) $m/z = 198$

^1H NMR (DMSO 400 MHz)

1 3 ppm (6H, d) 3 5 ppm (1H, m) 13,9 ppm (2H, m)

Paso 4

En este paso, se realiza la esterificación del compuesto A3. Esto se puede realizar mediante la reacción del compuesto A3 con etanol en un medio ácido. Se obtiene así el compuesto A4. A modo de ejemplo, una mezcla de 4,25 g del compuesto A3 (0,021 mol), 24 ml de etanol y 2,3 ml de H_2SO_4 concentrado se refluxa en un matraz de base circular durante 4,5 h. Después de la evaporación, el medio de reacción se recoge en CH_2Cl_2 y se lava con agua. Después de secar sobre MgSO_4 , la fase orgánica se filtra y luego se concentra hasta secarse para dar 4g (83%) de un polvo (compuesto A4 en donde $R_1 = \text{isopropilo}$).

MS (ES+), $m/z = 228$

R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5) = 0,52

Paso 5

El pirazoles A4 se alquila mediante la reacción con un compuesto del tipo R_2 -hal, en donde R_2 es lo definido para el compuesto de la fórmula general I y hal es un halógeno. Se obtiene así el compuesto A5.

A modo de ejemplo, se agregan 2,77 g (0,02 mol) de K_2CO_3 bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 4g (0,02 mol) del compuesto A4 en 40 ml de DMF anhidro, luego se agrega 1,76 ml (0,022 mol) de yodoetano. El medio de reacción se calienta a 60 °C durante 16,5 h. Después de filtrar el precipitado, el filtrado se recoge en etiléter (100 ml) y esta fase orgánica se lava con agua y se seca sobre $MgSO_4$, después de lo cual se filtra y luego se concentra para dar 4g de un compuesto aceitoso.

Este producto crudo se purifica mediante cromatografía rápida sobre una columna de sílice usando el siguiente gradiente de elución desde 50/50 de CH_2Cl_2 /heptano hasta 80/20 de CH_2Cl_2 /heptano para dar 2,92 g (57%) de un aceite amarillo (compuesto A5 en donde R_1 = isopropilo, R_2 = etilo).

MS (ES+), m/z = 256

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

1,3 ppm (6H, d) 1,35 ppm (3H, t) 1,45 ppm (3H, t) 3,45 ppm (1H, m) 4,2 ppm (2H, q) 4,45 ppm (2H, q)

Paso 6

En este paso se realiza la hidrólisis de la función de éster por ejemplo mediante la reacción del compuesto A4 o A5 con hidróxido de sodio. Esto da el compuesto A.

A modo de ejemplo se introducen 2,92 g (0,011 mol) del compuesto A5 en 15 ml de metanol en un matraz de base circular. Luego se agrega una solución de 0,68 g (0,0165 mol) de hidróxido de sodio en 15 ml de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. Después de evaporar el metanol, el residuo se recoge en CH_2Cl_2 , se agrega un volumen idéntico de agua y la mezcla resultante se acidifica (con agitación) con HCl concentrado (36%). Después de la separación de las fases mediante reposo, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para dar 2,3 g de un polvo blanco (92%) (compuesto A).

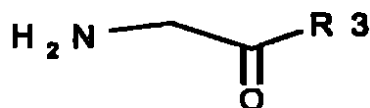
MS (ES-), $m/z = 226$

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

1,2 ppm (6H, d), 1,35 ppm (3H, t), 3,35 ppm (1H, m), 4,15 ppm (2H, q)

Paso 7

Durante este paso, el compuesto A reacciona con el compuesto B de la fórmula general



en donde R_3 es uno de los sustituyentes del compuesto de la fórmula general I. Preferentemente, se usa un clorhidrato del compuesto B.

A modo de ejemplo, se disuelve 1 g (4 mmol) del compuesto A (R_1 = isopropilo, R_2 = etilo) en una mezcla de 25,7 ml de THF y 1,4 ml de DMF. Luego se agrega bajo nitrógeno 0,51 g (4 mmol) de N-hidroxisuccinimida. El medio de reacción se enfría a 0 °C de manera de agregar en porciones 0,91 g (4 mmol) de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla se agita toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra y el filtrado se evapora hasta secarse. El residuo se recoge en 20 ml de CH_2Cl_2 , se agrega 0,75 g (4 mmol) de clorhidrato de 2-aminoacetofenona. Bajo nitrógeno el medio de reacción se enfría a 0 °C. Luego se agrega 0,61 ml (4 mmol) de trietilamina y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El medio de reacción se vierte en agua con agitación. Después de la extracción con diclorometano, el lavado con agua y el secado bajo Na_2SO_4 , la fase orgánica se evapora hasta secarse para dar 1,3 g (86%) de un polvo blanco (compuesto C).

MS (ES+), m/z = 345

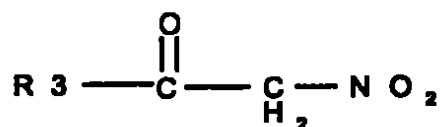
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

1,35 ppm (6H d) 1,5 ppm (3H, q) 3,55 ppm (1H, m) 4,3 ppm (2H, q) 5 ppm (2H d) 7,5 ppm (2H, t) 7,65 ppm (1H d) 7,7 ppm (1H, m) 8 ppm (2H, d)

Nota El compuesto $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_3$ está en realidad en la forma $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}_3\text{R}_3'$ en donde R_3' expresa la forma salina, solvatada o hidratada del compuesto

Paso 7 1 y producción del compuesto C1

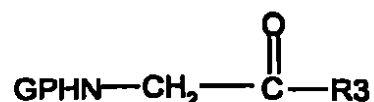
Éste es un paso alternativo del paso 7 y de la síntesis del compuesto C Se realiza una reducción de la porción de amina del compuesto A, seguida por una reacción con un compuesto que tiene la siguiente fórmula general



en donde R_3 es lo definido anteriormente, para dar el compuesto C1

Paso 7 2 y producción del compuesto C2

Éste es otro paso alternativo para el paso 7 y para la síntesis del compuesto C Se realiza una reducción del compuesto A, seguida por una reacción con un compuesto que tiene la siguiente fórmula general



en donde R_3 es lo definido anteriormente y GP es un grupo protector del tipo de t-butil carbamato, trifluoroacetamida o acetamida, para dar el compuesto C2

Paso 8

En este paso, el compuesto C se cicliza para dar el compuesto D

A modo de ejemplo se introduce 13 g (3,7 mmol) del compuesto C (R_1 = isopropilo R_2 = etilo R_3 = fenilo) en una mezcla de 30 ml de etanol y 7 ml de agua en un matraz de base circular, luego se agregan 2,2 g (3,9 mmol) de hierro y 0,5 ml de HCl concentrado (36%). El medio de reacción refluye durante 1 h 15 minutos. El hierro se remueve mediante filtración. El filtrado se concentra hasta secarse y el residuo se recoge en CH_2Cl_2 y se lava dos veces con 70 ml de agua y luego con una solución de NaCl saturado. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra para dar un polvo rojo amorfo (m = 0,9 g).

Este producto crudo se purifica mediante cromatografía rápida usando el siguiente gradiente de elución 98/2 de CH_2Cl_2 /acetona hasta 90/10 de CH_2Cl_2 /acetona.

El polvo rosa obtenido después de la evaporación se recoge en la cantidad mínima de dietil éter y luego se filtra. Después de secar se aíslan 0,35 g (32%) de un polvo beige (compuesto D)

MS (ES+) $m/z = 297$

punto de fusión = 157,2 °C

^1H NMR (CDCl_3 , 40 MHz)

1,4 ppm (6H, d); 1,5 ppm (3H, t) 3,35 ppm (1H, m) 4,1 ppm (2H, d) 4,55 ppm (2H, q) 6,25 ppm (1H, m) 7,45 ppm (3H, m) 8,0 ppm (2H, m)

Paso 8 1

El paso 8 1 es un paso alternativo para el paso 8. Aquí, el compuesto C1 se ciclizaba para dar el compuesto D.

Paso 8 2

Este es un segundo paso alternativo para el paso 8, en donde se realiza la desprotección, seguida por la ciclización del compuesto C2 para dar el compuesto D.

Paso 9

El paso 9 se usa sólo cuando se desea para obtener un compuesto de la fórmula I en donde X es S. Los compuestos de este tipo se obtienen mediante la reacción del compuesto D, en

donde X es O, con un reactivo adecuado, que permite que se realice su tiónación. A modo de ejemplo, se puede usar un reactivo de Lawesson. Se obtiene entonces un compuesto de la fórmula E.

A modo de ejemplo, 0,2 g (0,67 mmol) del compuesto D (R_1 = isopropilo, R_2 = etilo, R_3 = fenilo) se disuelve en 7 ml de tolueno sobre tamices, y se agrega 0,54 g (1,34 mmol) de reactivo de Lawesson. Se deja refluir la mezcla durante 16,5 h. El medio de reacción se enfría a temperatura ambiente, se agregan 2 ml de 5% de HCl, luego 25 ml de metanol y 25 ml de ciclohexano. La mezcla se agita, el precipitado se filtra y las dos fases se separan mediante asentamiento. La fase de metanol se evapora. El residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con agua. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora.

El producto crudo se purifica mediante cromatografía rápida sobre una columna de sílice (gel de sílice 60) 80/20 ciclohexano/acetato de etilo. Después de la evaporación se obtiene 0,15 g (75%) de un polvo amarillo (compuesto E).

MS (ES⁺) m/z = 313

punto de fusión = 164°C

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

1,4 ppm (6H, d) 1,5 ppm (3H, t) 3,3 ppm (1H, m) 4,2 ppm (2H, m) 4,8 ppm (2H, q) 7,45 ppm (3H, m) 8 ppm (2H, m) 8,3 ppm (1H, m)

Paso 10

El paso 10 se usa cuando se desea obtener un compuesto de la fórmula I en donde X es N-CN. Los compuestos de este tipo se obtienen mediante la reacción del compuesto E con bis(trifeniltin)carbodiimida. Se obtiene entonces un compuesto de la fórmula F.

I

Esquema de reacción 2

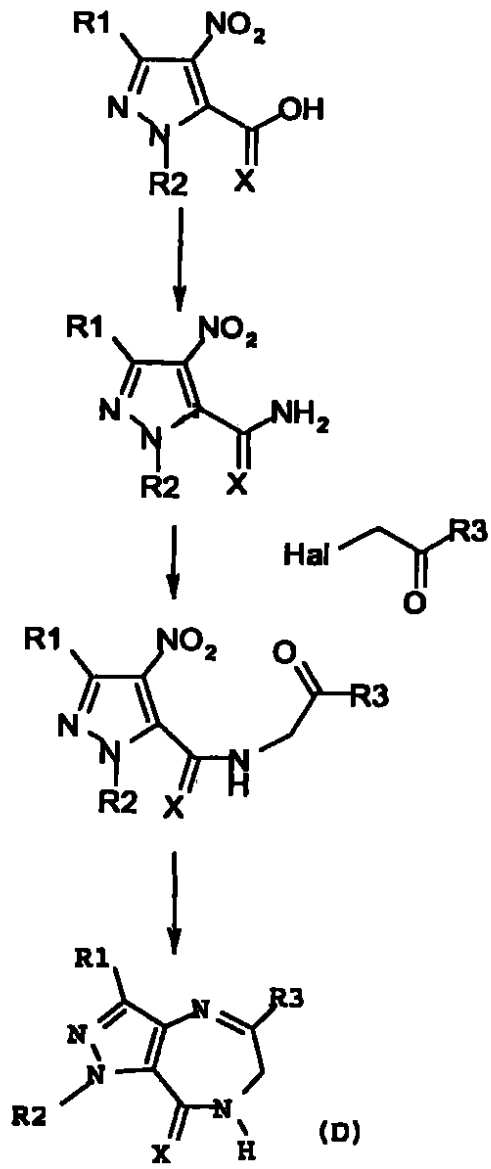
Este es un método alternativo para la síntesis de los compuestos de la fórmula general I donde X es O o S. Este método alternativo se ilustra en el siguiente esquema.

690, 22

Esquema de reacción 3

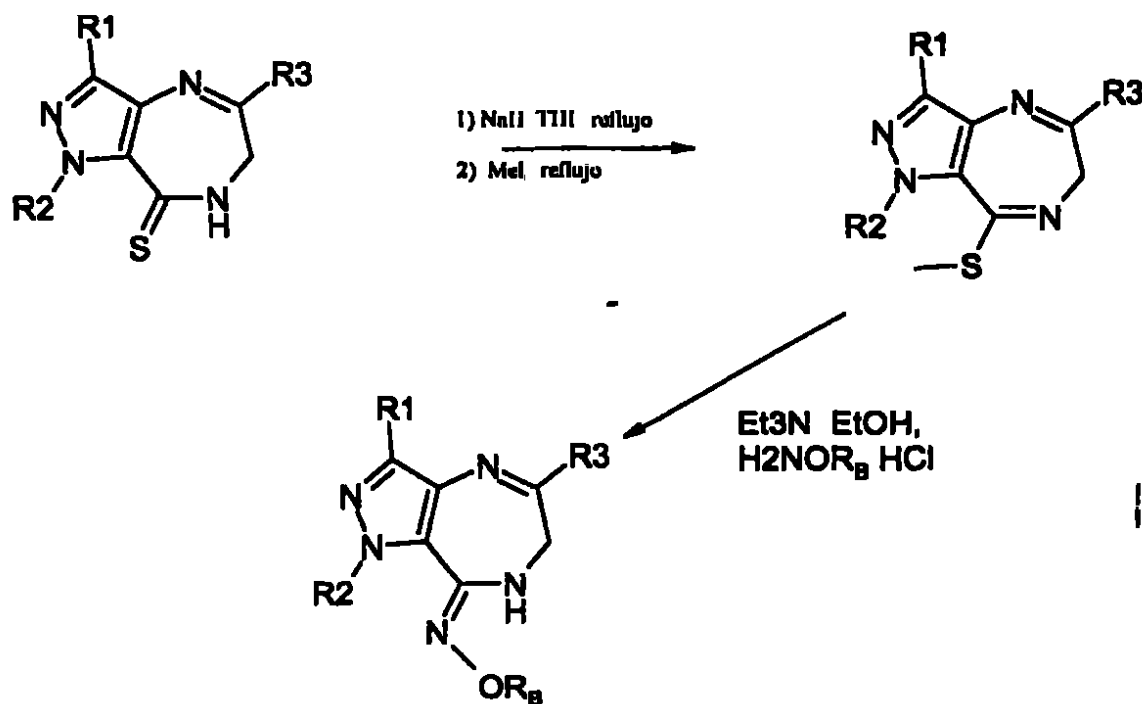
Éste es otro método para sintetizar compuestos de la fórmula general I en donde X es O o S. Este método se ilustra en forma resumida en el esquema dado a continuación. Una descripción más detallada de esta síntesis se presenta en la Patente Estadounidense 5 272 147, cuyo contenido se incorpora en la presente solicitud de patente como referencia.

Esquema de reacción 3



Esquema de reacción 4

El esquema siguiente ilustra una posible vía para sintetizar los compuestos de la fórmula general I en donde X es N-OR_B. Se dan detalles adicionales relacionados con este tipo de síntesis en J Med Chem , 1999, 42, 2909-2919, que se incorpora en la presente invención como referencia

Esquema de reacción 4

EJEMPLOS**EJEMPLO 1**

1-Etil-5-(4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo R₂ = etilo R₃ = 4-metoxifenilo)

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

0,5 g (2 5 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (ver J Med Chem , 16, 1973, 1346-1354 o la Patente Estadounidense 3 700 657) reacciona con 0,5 g de clorhidrato de 2-amino-4 -metoxiacetofenona para dar 0,78 g (90%) de una amida del tipo C (ver el esquema de reacción 1) en donde R₁, R₂ y R₃ son lo definido en este ejemplo
punto de fusión 151 C

Análisis calculado para C₁₆H₁₈N₄O₅

C, 55,49 H, 5,24 N 16,11 O, 23,10

hallado C, 55,45 H 5,44 N 16 09 O 22 9

Paso 8 (Esquema de reacción 1)

0,6 g (1,73 mmol) de la amida C se refluje con 1,04 g de hierro y 0,173 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,35 g (70%) del producto D esperado (ver el esquema)

punto de fusión 178 C

MS (ES⁺), m/z = 299

694

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7,8 ppm (2H, d) 6,9 ppm (2H, d) 6,0 ppm (1H, t) 4,5 ppm
 (2H, q) 4,2 ppm (2H, d) 3,8 ppm (3H, s) 2,4 ppm (3H, s)
 1,45 ppm (3H, t)

EJEMPLO 2

5-(4-Bromofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
 e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo R₂ = etilo R₃ = 4-bromofenilo)

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

0,5 g (2,5 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-
 carboxílico reacciona con 0,51 g de clorhidrato de 2-amino-4'-
 bromoacetofenona para dar 0,57 g (60%) de una amida del tipo C
 (ver el esquema de reacción 1) en donde R₁, R₂ y R₃ son lo
 definido en este ejemplo

punto de fusión 184°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,0 ppm (1H, s) 7,8 ppm (2H, d) 7,6 ppm (2H, d) 4,9 ppm
 (2H, s) 4,3 ppm (2H, q) 2,5 ppm (3H, s) 1,5 ppm (3H, t)

Análisis calculado para C₁₅H₁₅BrN₄O₄

C 45,59, H 3,83 Br, 20,22 N, 14,18, O, 16,19

Hallado C, 45,42 H 3,74 Br, 19,99 N, 14,11 O, 16,22

695

Paso 8 (Esquema de reacción 1)

0 475 g (1,2 mmol) de la amida C se refluje con 0,721 g de hierro y 0,12 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,25 g (60%) del producto D esperado (ver el esquema)

punto de fusión 223°C

MS (ES⁺), m/z = 348

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7,8 ppm (2H, d) 7,5 ppm (2H, d) 6,2 ppm (1H, s) 4,5 ppm (2H q) 4 0 ppm (2H, s) 2,3 ppm (3H, s) 1,4 ppm (3H, t)

EJEMPLO 3

5-(4-Bromofenil)-1-etil-3-metil-6 7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo R₂ = etilo R₃ = 4-bromofenilo)

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

0,45 g (2,25 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico reacciona con 0 5 g de clorhidrato de 2-amino-1-naft-2-iletanona para dar 0,588 g (75%) de una amida del tipo C (ver el esquema de reacción 1) en donde R₁, R₂ y R₃ son lo definido en este ejemplo

R_f (5/5 ciclohexano/EtOAc) = 0,25

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz),

696

8,6 ppm (1H, t) 8,0 ppm (7H, m) 5,15 ppm (2H, d) 4,4 ppm (2H, q) 2,6 ppm (3H, s) 1,5 ppm (3H, t)

Paso 8 (Esquema de reacción 1)

0,78 g (1,18 mmol) de la unidad C se refluxe con 0,948 g de hielo y 0,158 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,32 g (79%) del producto D esperado (ver el esquema de reacción 1)

punto de fusión 193 °C

MS (ES⁺), m/z = 319

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,2 ppm (2H, m) 7,8 ppm (3H, m) 7,5 ppm (2H, m) 6,4 ppm (1H, t) 4,5 ppm (2H, q) 4,2 ppm (2H, d) 2,4 ppm (3H, s) 1,45 ppm (3H, t)

EJEMPLO 4

5-(3-Clorotiofen-2-il)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo R₂ = etilo R₃ = clorotienilo)

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

0,235 g (1,18 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico reacciona con 0,5 g de clorhidrato de 2-amino-1-(3-clorotien-2-il)etanol para dar 0,32 g (76%)

697

de una amida del tipo C (ver el esquema de reacción 1) en donde R₁, R₂ y R₃ son lo definido en este ejemplo

R_f (5/5 de ciclohexano/EtOAc) = 0,53

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7,9 ppm (1H, m) 7,7 ppm (1H, d) 7,1 ppm (1H, d) 5,0 ppm (2H, d) 4,45 ppm (2H, q) 2,6 ppm (3H, s) 1,5 ppm (3H, t)

Paso 8 (Esquema de reacción 1)

0,31 g (0 87 mmol) de la amida C se refluje con 0,52 g de hierro y 0 087 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,135 g (50%) del producto D esperado (ver el esquema de reacción 1)

punto de fusión 213°C

MS (ES⁺), m/z = 309

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7,4 ppm (1H, d) 6,9 ppm (1H, d) 6,1 ppm (1H, t) 4,55 ppm (2H q) 4 3 ppm (2H d) 2 4 ppm (3H,s) 1,45 ppm (3H, t)

EJEMPLO 5

Metil 3-(1-etil-3-metil-8-oxo-1 6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)propanoato

(R₁ = metilo R₂ = etilo R₃ = propanoato de metilo)

698

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

0,44 g (2,21 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico con 0,41 g (1 eq) de clorhidrato de metil 5-amino-4-oxopentanoato para dar 0,63 g (87%) de una amida del tipo C (ver el esquema de reacción 1) en donde R₁, R₂ y R₃ son lo definido en este ejemplo

R_f (95/5 de CH₂Cl₂/metanol) = 0,48

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7,7 ppm (1H, m) 4,4 ppm (2H, d) 4,3 ppm (2H, q), 3,7 ppm (3H, s) 2,85 ppm (2H, dd) 2,7 ppm (2H, dd) 2,5 ppm (3H, s) 1,5 ppm (3H, t)

Paso 8 (Esquema de reacción 1)

0,6 g (1,83 mmol) de la amida C se refluje con 1,1 g de hierro y 0,18 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,42 g (83%) del producto D esperado (ver el esquema de reacción 1)

punto de fusión 68°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

6,7 ppm (1H, t) 4,5 ppm (2H, q) 3,8 ppm (3H, s) 3,55 ppm (2H, d) 2,85 ppm (2H, t), 2,7 ppm (2H, t), 2,2 ppm (3H, s) 1,45 ppm (3H, t)

7/2

579

EJEMPLO 6

5-(4-Clorofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

R₁ = metilo R₂ = etilo R₃ = 4-clorofenilo

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

0,5 g (2,5 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico reacciona con 0,517 g (1 eq) de clorhidrato de 2-amino-4'-cloroacetofenona para dar 0,5 g (57%) de una amida del tipo C (ver el esquema) en donde R₁, R₂ y R₃ son lo definido en este ejemplo

R_f (5/5 de ciclohexano/EtOAc) = 0,55

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8 0 ppm (3H, d) 7 5 ppm (2H, d) 4 95 ppm (2H, d) 4 35 ppm (2H, q) 2,5 ppm (3H, s) 1,5 ppm (3H t)

Paso 8 (Esquema de reacción 1)

0,45 g (1,28 mmol) de la amida C se refluje con 0,7 g de hierro y 0 128 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,27 g (70%) del producto D esperado (ver el esquema)

punto de fusión 215°C

MS (ES⁺), m/z = 303

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7,9 ppm (2H, d) 7,5 ppm (2H d) 6 ppm (1H, t) 4,5 ppm (2H, q) 4,1 ppm (2H d) 2,4 ppm (3H, s) 1 45 ppm (3H, t)

700

EJEMPLO 7

5-(4-Aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo R₂ = etilo R₃ = 4-aminofenilo)

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

0,5 g (2,5 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico reacciona con 0,540 g (1 eq) de clorhidrato de 2-amino-4'-nitroacetofenona para dar 0,45 g (50%) de una amida del tipo C (ver el esquema) en donde R₁, R₂ y R₃ son lo definido en este ejemplo

R_f (EtOAc) = 0,9

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,4 ppm (2H, d) 8,2 ppm (2H, d) 8,0 ppm (1H, m) 5,0 ppm (2H, d) 4,4 ppm (2H, q) 2,5 ppm (3H, s) 1,5 ppm (3H, t)

Paso 8 (Esquema de reacción 1)

0,38 g (1,05 mmol) de la amida C se refluje con 0,63 g de hierro y 0,105 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,12 g (40%) del producto D esperado (ver el esquema)

punto de fusión 212°C

MS (ES⁺), m/z = 284

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7/6

701

8,2 ppm (1H, t) 7,8 ppm (2H, d) 6,6 ppm (1H, d) 5,8 ppm
 (2H s) 4,5 ppm (2H, q) 3,9 ppm (2H d) 2,3 ppm (3H s)
 1,45 ppm (3H t)

EJEMPLO 8

1-Etil-5-(4-fluorofenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
 e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo, R₂ = etilo R₃ = 4-fluorofenilo)

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

0,1 g (0,53 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-
 3-carboxílico reacciona con 0,1 g de clorhidrato de 2-amino-
 4'-fluoroacetofenona para dar 0,17 g (96%) de una amida del
 tipo C (ver el esquema) en donde R₁, R₂ y R₃ son lo definido en
 este ejemplo

R_f (5/5 ciclohexano/EtOAc) = 0,45

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz)

8,0 ppm (2H m) 7,9 ppm (1H m) 7,15 ppm (2H, m) 4,95 ppm
 (2H d) 4,3 ppm (2H q) 2,5 ppm (3H, s) 1,5 ppm (3H, t)

Paso 8 (Esquema de reacción 1)

0,16 g (0,48 mmol) de la amida C se refluje con 0,287 g de
 hierro y 0,048 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua
 para dar 0,08 g del producto D esperado (ver el esquema)

punto de fusión 174°C

702

MS (ES⁺) m/z = 287

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,0 ppm (2H, m) 7,15 ppm (2H, m) 6,7 ppm (1H, t) 4,5 ppm (2H, q) 4,1 ppm (2H, d) 2,4 ppm (3H, s) 1,5 ppm (3H, t)

EJEMPLO 9

5-(3-Bromofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo R₂ = etilo R₃ = 3-bromofenilo)

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

0,08 g (0,4 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico reacciona con 0,1 g (1 eq) de clorhidrato de 2-amino-4'-bromoacetofenona para dar 0,16 g (100%) de una amida del tipo C (ver el esquema) en donde R₁, R₂ y R₃ son lo definido en este ejemplo

R_f (98/2 de CH₂Cl₂/MeOH) = 0,29

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,15 ppm (1H, s) 7,9 ppm (2H, m) 7,8 ppm (1H, m) 7,4 ppm (1H, m) 5,0 ppm (2H, d) 4,3 ppm (2H, q) 2,6 ppm (3H, s) 1,5 ppm (3H, t)

Paso 8 (Esquema de reacción 1)

0,16 g (0,4 mmol) de la amida C se refluje con 0,24 g de hierro y 0,04 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua

703

para dar 0 06 g (43%) del producto D esperado (ver el esquema)

punto de fusión 173 C

MS (ES⁺), m/z = 348

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,1 ppm (1H, m) 7,9 ppm (1H, m) 7,6 ppm (1H, m) 7,4 ppm (1H, m) 7,25 ppm (1H, s) 6,3 ppm (1H, t) 4,6 ppm (2H, q) 4,1 ppm (2H, d), 2,4 ppm (3H s) 1,5 ppm (3H, t)

EJEMPLO 10

3-Metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo-[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo R₂ = propilo R₃ = fenilo)

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

0,37 g (1,6 mmol) de ácido 5-metil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico reacciona con 0,28 g (1,6 mmol) de clorhidrato de 2-aminoacetofenona para dar 0,54 g (96%) de una amida del tipo C (ver el esquema) en donde R₁, R₂ y R₃ son lo definido en este ejemplo

R_f (90/10 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,7

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8 ppm (2H, d) 7,85 ppm (1H, t) 7,65 ppm (1H, m) 7,55 ppm (2H, m) 5,0 ppm (2H, d) 4,25 ppm (2H t) 2,55 ppm (3H, s) 1 9 ppm (2H, m) 0,9 (3H, t)

211

707

Paso 8 (Esquema de reacción 1)

0,138 g (0,42 mmol) de la amida C se refluje con 0,28 g de hierro y 0,05 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,072 g (61%) del producto D esperado (ver el esquema)

punto de fusión 171°C

MS (ES⁺) m/z = 283

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,0 ppm (2H, d) 7,5 ppm (3H, m) 6,65 ppm (1H, t) 4,5 ppm (2H, t) 4,15 ppm (2H, d) 2,4 ppm (3H, s) 1,9 ppm (2H, m) 0,9 ppm (3H, t)

1

EJEMPLO 11

1-(2-Hidroxietil)-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo R₂ = 2-hidroxietilo R₃ = fenilo)

Paso 5 (Esquema de reacción 1)

6,3 g (33,8 mmol) de un pirazol del tipo A4 en donde R₁ es metilo (ver J Org Chem, 21 833-835, 1956 Gazz Chim Ital, 75, 121-131, 1945) reaccionan con 8,48 g (40,5 mmol) de 2-(2-bromoetoxi)tetrahidro-2H-pirano para dar 3,44 g (31%) de un pirazol A5 (ver el esquema) en donde R₁, R₂ y R₃ son lo definido en este ejemplo

Rf (95/5 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,47

205

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

4,55-4,35 ppm (5H, m) 4,0 ppm (1H, m) 3,7-3,4 ppm (3H, m)

2,5 ppm (3H, s) 1,8-1,55 ppm (6H, m) 1,5 ppm (3H, t)

Paso 6 (Esquema de reacción 1)

1,1 g (3,4 mmol) del pirazol A5 reacciona con 0,2 g (5,1 mmol) de hidróxido de sodio en una mezcla de metanol y agua para dar 0,97 g (95%) de un pirazol del tipo A (ver el esquema)

Rf (80/20 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) = 0,26

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

7,9 ppm (1H, s) 4,7-4,5 ppm (3H, m) 4,0 ppm (1H, m) 3,8-

3,45 ppm (3H, m) 2,5 ppm (3H, s) 1,9-1,4 ppm (6H, m)

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

0,9 g (3 mmol) de ácido 2-(2-hidroxietil)-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico reacciona con 0,52 g (3 mmol) de clorhidrato de 2-aminoacetofenona para dar 1,43 g (100%, crudo) de una amida del tipo C (ver el esquema) en donde R_1 , R_2 y R_3 son lo definido en este ejemplo

Rf (90/10 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetona}$) = 0,51

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

8,3 ppm (1H, s) 8,0 ppm (2H, m) 7,6 ppm (1H, m) 7,5 ppm

(2H, m) 4,7 ppm (1H, m) 4,5 ppm (2H, t) 4,1 ppm (1H, m)

3,85 ppm (1H, m) 3,7-3,4 ppm (2H, m) 2,55 ppm (3H, s) 1,9-

1,4 ppm (6H, m)

726

Paso 8 (Esquema de reacción 1)

1 4 g (3 mmol) de la amida C se refluje con 1,8 g de hierro y 0,31 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,09 g (11%) del producto D esperado (ver el esquema)

punto de fusión 75°C

MS (ES⁺), m/z = 285

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,0 ppm (2H, m); 7,55 ppm (3H, m) 7,05 ppm (1H, t), 4,65 ppm (2H, t) 4,15 ppm (2H, d) 4,0 ppm (2H, m) 3,9 ppm (1H, OH) 2,4 ppm (3H, s)

EJEMPLO 12

1-Etil-3-metil-5-fenil-6 7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

(R₁ = metilo R₂ = etilo R₃ = fenilo)

Paso 9 (Esquema de reacción 1)

0,2 g (0,74 mmol) de una pirazolodiazepina del tipo D (ver el esquema), en donde R₁, R₂ y R₃ son lo definido en este ejemplo, se refluje en tolueno con 0,6 g (2 eq) del reactivo de Lawesson para dar 188 mg (89%) del producto E esperado (ver el esquema)

punto de fusión 203,5°C

MS (ES⁺), m/z = 285

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

207

8,0 ppm (2H, m) 7,8 ppm (1H, t) 7,5 ppm (3H, m) 4,8 ppm
(2H q) 4,25 ppm (2H, d) 2,5 ppm (3H s) 1,6 ppm (3H t)

EJEMPLO 13

1-Etil-5-(3-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo R₂ = etilo R₃ = 3-metoxifenilo)

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

0,5 g (2,51 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico reacciona con 0,28 g (1,6 mmol) de clorhidrato de 2-amino-3'-metoxiacetofenona para dar 0,8 g (92%) de una amida del tipo C (ver el esquema) en donde R₁, R₂ y R₃ son lo definido en este ejemplo

R_f (CH₂Cl₂/MeOH 90/10) = 0,87

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7,95 ppm (1H, s) 7,55 ppm (1H, m) 7,5 ppm (1H, m) 7,4 ppm
(1H m) 7,2 ppm (1H m) 5,0 ppm (2H, d) 4,35 ppm (2H, q)
3,9 ppm (3H, s) 2,55 ppm (3H, s) 1,5 ppm (3H, t)

Paso 8 (Esquema de reacción 1)

0,792 g (2,29 mmol) de la amida C se refluje con 1,37 g de hierro y 0,23 ml de 36% de HCl acuoso en una mezcla de etanol/agua para dar 0,312 g (46%) del producto D esperado (ver el esquema)

708

punto de fusión 120°C

MS (ES⁺), m/z = 299

¹H NMR (CDCl₃ 400 MHz)

7,6-7,3 ppm (3H, m) 7,0 ppm (1H, m) 6,9 ppm (1H, s) 4,6 ppm
(2H, q) 4,1 ppm (2H, d) 3,9 ppm (3H, s) 2,4 ppm (3H, s)
1,5 ppm (3H, t)

EJEMPLO 14

5-(2-Aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo R₂ = etilo R₃ = 2-aminofenilo)

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

1,11 g (5,56 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-
3-carboxílico reacciona con 0,5 g (67% en peso) de clorhidrato
de 2-amino-2'-nitroacetofenona para dar 0,246 g (44%) de una
amida del tipo C (ver el esquema) en donde R₁, R₂ y R₃ son lo
definido en este ejemplo

R_f (CH₂Cl₂/MeOH 90/10) = 0,87

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

9,3 ppm (1H, s) 8,2 ppm (1H, m) 7,8 ppm (1H, m) 7,6-7,5 ppm
(2H, m) 4,6 ppm (2H, d) 4,1 ppm (2H, q) 2,5 ppm (3H, s)
1,4 ppm (3H, t)

709

Paso 8 (Esquema de reacción 1)

0,237 g (0 66 mmol) de la amida C se refluje con 0,4 g de hierro y 0 07 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,08 g (43%) del producto D esperado (ver el esquema)

punto de fusión 156 C

MS (ES⁺) m/z = 284

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7,5 ppm (1H, m) 7,2 ppm (1H, m) 6,8-6,5 ppm (5H, m) 4,6 ppm (2H, q) 4,15 ppm (2H d) 2,4 ppm (3H, s) 1,5 ppm (3H, t)

EJEMPLO 15

1-Etil-5-(2-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo R₂ = etilo R₃ = 2-metoxifenilo)

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

0,24 g (1,22 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico reacciona con 0,245 g (1,22 mmol) de clorhidrato de 2-amino-2 -metoxiacetofenona para dar 0 197 g (47%) de una amida del tipo C (ver el esquema) en donde R₁, R₂ y R₃ son lo definido en este ejemplo

R_f (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) = 0,8

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

710

8 ppm (1H, m) 7,9 ppm (1H, CONH) 7,55 ppm (1H, m) 7,05 ppm
 (2H m) 4,95 ppm (2H d) 4,35 ppm (2H q) 4,0 ppm (3H s)
 2,55 ppm (3H s) 1,5 ppm (3H, t)

Paso 8 (Esquema de reacción 1)

0,19 g (0,55 mmol) de la amida C se refluje con 0,33 g de
 hierro y 0 055 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua
 para dar 0,07 g (43%) del producto D esperado (ver el
 esquema)

punto de fusión 214 C

MS (ES⁺), m/z = 299

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7,75 ppm (1H, m) 7,4 ppm (1H, m) 7,1 ppm (1H, m) 7,0 ppm
 (1H, m) 6 45 ppm (1H s) 4 6 ppm (2H, q) 4,0 ppm (2H, d)
 3,9 ppm (3H s) 2,4 ppm (3H, s) 1,5 ppm (3H, t)

EJEMPLO 16

1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
 e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = isopropilo, R₂ = etilo R₃ = fenilo)

Paso 1 (Esquema de reacción 1)

0,37 g (13,8 mmol) de sodio se disuelve en porciones en 40 ml
 de etanol anhidro bajo nitrógeno a temperatura ambiente Se
 agrega 1 86 ml (13 6 mmol) de oxalato de dietilo en 10 ml de

726

311

etanol anhidro Se agrega 1,47 ml (13,6 mmol) de isopropil metil cetona Se deja agitar la mezcla de la reacción toda la noche a temperatura ambiente y luego se evapora hasta secarse para dar 3,1 g (100%) de un polvo naranja amorfo (compuesto A1)

MS (ES⁺) m/z = 185

RF (90/10 CH Cl₂/acetona) = 0 91

Paso 2

0,98 g (0,0148 mol) de hidróxido de sodio se disuelve en 7 5 ml de agua y el medio de reacción se enfría a 0°C Se agregan 3,1 g (14,8 mmol) del compuesto A1 en porciones y la mezcla se agita durante 30 minutos a 0 C Se agrega 1,94 g (14,8 mmol) de sulfato de hidrazina y la mezcla se deja agitar durante 45 minutos a 0°C Después de la filtración, el precipitado se enjuaga con una cantidad pequeña de agua y luego se seca para dar 0,93 g (13%) de un polvo blanco (compuesto A2)

¹H NMR (DMSO 400 MHz)

1,2 ppm (6H d) 2,95 ppm (1H, m) 6,45 ppm (1H, s) 12,3 ppm (1H, m)

Paso 3

100 ml de H₂SO₄ concentrado se introducen en un matraz de base circular, que se enfría a 0°C, se agregan 10,09 g del compuesto A2 (6,5 mmol), luego se agregan 16,5 g (195 mmol) de

712

NaNO_3 La mezcla se calienta a temperatura ambiente y se la deja agitar durante 24 h. El medio de reacción se vierte suavemente en 200 ml de agua helada y se deja agitar durante 30 minutos. El precipitado se filtra y se enjuaga con H_2O para dar 4,25 g (33%) de un polvo blanco (compuesto A3).

Paso 4

Una mezcla de 4,25 g del compuesto A3 (21 mmol), 24 ml de etanol y 2,3 ml de H_2SO_4 concentrado se refluje durante 4 h 30 minutos. La mezcla de la reacción se evapora y el residuo se recoge en CH_2Cl_2 y se lava con agua. Esta solución se seca sobre MgSO_4 , se filtra y luego se evapora hasta secarse para dar 4 g (83%) de un polvo (compuesto A4).

MS (ES^+) $m/z = 228$

Rf (95/5 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) = 0,52

Paso 5

2,77 g (20 mmol) de K_2CO_3 se agregan, bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 4 g (20 mmol) del compuesto A4 en 40 ml de DMF anhidra. Luego se agrega 1,76 ml (22 mmol) de yodoetano. El medio de reacción se calienta a 60°C durante 16 h 30 minutos. El precipitado se filtra y el filtrado se recoge en éter etílico (100 ml), se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 y se evapora hasta secarse para dar 4 g (31%) de un compuesto aceitoso.

713

Este producto se purifica mediante cromatografía rápida sobre una columna de sílice (gel de sílice 60) (gradiente 50/50 a 80/20 CH_2Cl_2 /heptano) para dar 2,92 g (57%) de un aceite amarillo (compuesto A5)

MS (ES^+) $m/z = 256$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

1,3 ppm (6H, d) 1,35 ppm (3H t) 1,45 ppm (3H t) 3,45 ppm (1H, m) 4,2 ppm (2H, q) 4,45 ppm (2H, q)

Paso 6

2,92 g (11 mmol) del compuesto A5 se disuelven en 15 ml de metanol, se agrega una solución de 0,68 g (0,0165 mol) de hidróxido de sodio en 15 ml de agua. Se deja agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Después de evaporar el metanol, el residuo se recoge en CH_2Cl_2 y se agrega un volumen idéntico de agua, luego se agrega ácido clorhídrico concentrado (36%) a pH ácido con agitación. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra hasta secarse para dar 2,3 g (92%) de un polvo blanco (compuesto A)

MS (ES^+) $m/z = 256$

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

1,2 ppm (6H, d) 1,35 ppm (3H, t) 3,35 ppm (1H, m) 4,15 ppm (2H, q)

214

Paso 7

1 g (4 mmol) del compuesto A se disuelve en una mezcla de 25 ml de THF y 1,4 ml de DMF, luego se agrega, bajo nitrógeno, 0,51 g (4 mmol) de N-hidroxi-succinimida. El medio de reacción se enfría a 0°C y se agrega 0,91 g (4 mmol) de diciclohexilcarbodiimida. Esta mezcla se agita toda la noche a temperatura ambiente. El precipitado formado se filtra y el filtrado se evapora hasta secarse. El residuo se recoge en 20 ml de CH₂Cl₂. Se agrega 0,75 g (4 mmol) de clorhidrato de 2-aminoacetofenona bajo nitrógeno, el medio de reacción se enfría a 0°C y se agrega 0,61 ml (4 mmol) de trietilamina. Esta mezcla se deja agitar a temperatura ambiente durante 3 h. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora hasta secarse para dar 1,3 g (86%) de un polvo blanco (Compuesto C).

MS (ES⁺) m/z = 345

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1,35 ppm (6H, d) 1,5 ppm (3H, q) 3,55 ppm (1H, m) 4,3 ppm (2H, q) 5 ppm (2H, d) 7,5 ppm (2H, t) 7,65 ppm (1H, d) 7,7 ppm (1H, m) 8 ppm (2H, d)

Paso 8

1,3 g (3,7 mmol) del compuesto C en una mezcla de 30 ml de etanol y 7 ml de H₂O se introduce en un matraz de base circular, luego se agregan 2,2 g (39 mmol) de hierro y 0,5 ml

715

de HCl (36%) concentrado La mezcla se refluje durante 1 h 15 minutos La mezcla resultante se filtra y el filtrado se concentra hasta secarse El residuo se recoge en CH₂Cl₂ y se lava con agua, luego con solución de NaCl saturado La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora hasta secarse para dar un polvo rojo amorfo (m = 0,9 g)

Este producto se purifica mediante cromatografía rápida sobre una columna de sílice (gel de sílice 60) (gradiente 98/2 CH₂Cl₂/acetona a 90/10 CH₂Cl₂/acetona)

El polvo rosa obtenido se lava con una cantidad mínima de éter dietílico para dar 0,35 g (32%) de un polvo beige (compuesto D)

MS (ES⁺) m/z = 297

punto de fusión 157,2 C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1,4 ppm (6H, d) 1,5 ppm (3H, t) 3,35 ppm (1H, m) 4,1 ppm (2H, d) 4,55 ppm (2H q) 6,25 ppm (1H, m) 7,45 ppm (3H, m), 8 ppm (2H, m)

EJEMPLO 17

3-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = terc-butilo R₂ = etilo R₃ = fenilo)

729

716

Paso 4 (Esquema de reacción 1)

9 g (46 mmol) de etil 5-terc-butil-2H-pirazol-3-carboxilato y 11,61 g de NaNO_3 reaccionan en 90 ml de H_2SO_4 concentrado para dar 4,5 g (41%, polvo blanco) de un compuesto del tipo A4 (ver el esquema) en donde R_1 es lo definido en este ejemplo

MDS (ES-), $m/z = 240$

Rf (CH_2Cl_2 /acetona 90/10) = 0,54

Paso 5

4,8 g (19,8 mmol) del compuesto A4 reaccionan con 1,74 ml (22 mmol) de yodoetano para dar 4 g de un compuesto del tipo A5 (ver el Esquema) en donde R_1 y R_2 son lo definido en este ejemplo (aceite amarillo, 75%)

MS (ES+), $m/z = 270$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

1,35 ppm (12H m) 1 4 ppm (3H, t) 4,35 ppm (4H, q)

Paso 6

4 g (14,8 mmol) del compuesto A5 reaccionan con 0,89 g (22 mmol) de hidróxido de sodio disuelto en una mezcla de metanol/agua para dar 3,2 g de un compuesto del tipo A (ver el esquema) en donde R_1 y R_2 son lo definido en este ejemplo (polvo blanco, 89%)

MS (ES-) $m/z = 240$

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

736

717

1,05 ppm (9H, s) 1,1 ppm (3H t) 4,05 ppm (2H, q) 14,4 ppm (1H, m)

Paso 7

1 g (4,1 mmol) del compuesto A reacciona con 0,7 g de clorhidrato de 2-amino-acetofenona para dar 1,3 g de un compuesto del tipo C (ver el esquema) en donde R₁, R₂ y R₃ son lo definido en este ejemplo (polvo rosa, rendimiento = 88%)

MS (ES⁺), m/z = 359

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1,45 ppm (9H, s) 1,5 ppm (3H, t) 4,2 ppm (2H, q) 4,95 ppm (2H d) 7,4 ppm (1H, m) 7 55 ppm (2H m) 7,65 ppm (1H, t) 8,0 ppm (2H, d)

Paso 8

1,3 g (3 6 mmol) del compuesto C se refluje con 0,5 ml de HCl y 2,16 g de hierro en una mezcla de etanol/agua para dar 0,2 g de un polvo blanco (18%)

MS (ES⁺) m/z = 311

punto de fusión 160°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1,5 ppm (12H, t) 4,1 ppm (2H, d) 4 55 ppm (2H, q) 6,7 ppm (1H, m) 7,45 ppm (3H, m) 8,0 ppm (2H, d)

737

718

EJEMPLO 18

3-Metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

(R₁ = metilo R₂ = propilo R₃ = fenilo)

Paso 9 (Esquema de reacción 1)

0,57 g (2 mmol) del compuesto del ejemplo 10 reacciona con 1,6 g (4 mmol) del reactivo de Lawesson en 15 ml de tolueno anhidro, para dar 0,58 g (97%) de un compuesto del tipo E en donde R₁, R₂ y R₃ son lo definido en este ejemplo

MS (ES+) m/z = 299

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

0,9 ppm (3H, t) 1,95 ppm (2H, m) 2,4 ppm (3H, s) 4,2 ppm (2H, m) 4,75 ppm (2H, t) 7,4 ppm (3H, m) 7,95 ppm (2H, d) 8,65 ppm (1H, m)

punto de fusión 156°C

EJEMPLO 19

1-Etil-3-metil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo R₂ = etilo R₃ = p-tolilo)

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

0,31 g (1,56 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico reacciona con 0,29 g (1,56 mmol) de clorhidrato

73

719

de 2-amino-4'-metilacetofenona para dar 0,5 g (98%) de una amida del tipo C (ver el esquema) en donde R_1 , R_2 y R_3 son lo definido en este ejemplo

R_f (90/10 $CH_2Cl_2/MeOH$) = 0,85

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

7,9 ppm (3H, m) 7,3 ppm (2H, m) 4,95 ppm (2H, d) 4,35 ppm (2H, q) 2,55 ppm (3H, s) 2,45 ppm (3H, s) 1,5 ppm (3H, t)

Paso 8

0,5 g (1,51 mmol) de la amida C se refluje con 0,94 g de hierro y 0,17 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,15 g (34%) del producto D esperado (ver el esquema)

punto de fusión 185°C

MS (ES^+) m/z = 283

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

7,9 ppm (2H, d) 7,25 ppm (2H, d) 6,5 ppm (1H, s) 4,6 ppm (2H, q) 4,1 ppm (2H, d), 2,4 ppm (6H, s) 1,5 ppm (3H, t)

EJEMPLO 20

5-(3-Aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R_1 = metilo R = metilo R_2 = etilo R_3 = 3-aminofenilo)

220

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

0,92 g (4,62 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico reacciona con 1 g (4,62 mmol) de clorhidrato de 2-amino-3'-nitroacetofenona para dar 1,3 g (78%) de una amida del tipo C (ver el esquema) en donde R₁, R₂ y R₃ son lo definido en este ejemplo

R_f (90/10 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,89

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

9,1 ppm (1H, s) 8,8 ppm (1H, s) 8,4 ppm (1H, m) 8,5 ppm (1H, m) 7,8 ppm (1H, m) 4,95 ppm (2H, d) 4,3 ppm (2H, q) 2,5 ppm (3H, s) 1,5 ppm (3H, t)

Paso 8

1,3 g (3,6 mmol) de la amida C se refluje con 2,15 g de hierro y 0,38 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,34 g (34%) del producto D esperado (ver el esquema)

punto de fusión 80°C

MS (ES⁺), m/z = 284

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7,35 ppm (1H, m) 7,2 ppm (2H, m) 6,8 ppm (2H, m) 4,6 ppm (2H, q) 4,05 ppm (2H, d) 3,8 ppm (2H, bs) 2,4 ppm (3H, s) 1,5 ppm (3H, t)

734

721

EJEMPLO 21

3-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

(R₁ = terc-butilo R₂ = etilo R₃ = fenilo)

/

Paso 9 (Esquema de reacción 1)

0,37 g (2,2 mmol) de 3-terc-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona reacciona con 0,96 g (4,4 mmol) del reactivo de Lawesson para dar 0,25 g de un polvo amarillo (66%)

MS (ES+), m/z = 327

punto de fusión = 230 C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1,45 ppm (9H, s) 1,5 ppm (3H, m) 4,2 ppm (2H m) 4,8 ppm (2H, q) 7,45 ppm (3H, m) 8,0 ppm (2H d) 8,55 ppm (1H, m)

EJEMPLO 22

1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

(R₁ = isopropilo R₂ = etilo R₃ fenilo)

0,2 g (0,67 mmol) del compuesto obtenido en el Ejemplo 23 se disuelve en 7 ml de tolueno, y se agrega 0,54 g (1,34 mmol) del reactivo de Lawesson bajo nitrógeno. La mezcla se refluye durante 16 h 30 minutos. El medio de reacción se enfría a

733

722

temperatura ambiente Se agregan entonces 2 ml de 5% de HCl, luego 25 ml de metanol y 25 ml de ciclohexano, la mezcla se agita y el precipitado luego se filtra Las dos fases se separan mediante asentamiento y la fase de metanol se evapora El residuo se recoge en acetato de etilo y se lava con agua La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora El producto se purifica mediante cromatografía rápida sobre una columna de sílice (gel de sílice 60 80/20 ciclohexano/acetato de etilo) para dar 0,15 g de un polvo amarillo (75%) (compuesto E)

MS (ES⁺) m/z = 313

punto de fusión = 164°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1,4 ppm (6H, d) 1,5 ppm (3H, t) 3,3 ppm (1H, m) 4,2 ppm (2H, m) 4,8 ppm (2H, q) 7,45 ppm (3H, m) 8 ppm (2H, d) 8,3 ppm (1H, m)

EJEMPLO 23

5-(4-Aminofenil)-3-terc-butil-1-etil-6,7-dihidro-1H-

pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = terc-butilo R₂ = etilo R₃ = 4-aminofenilo)

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

1,2 g (4,9 mmol) del compuesto A (ácido 5-terc-butil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico) reacciona con 1,06 g de

723

clorhidrato de 2-amino-4'-nitroacetofenona para dar 1,15 g (58%) del compuesto C (polvo amarillo) (R_3 = 4-nitrofenilo)

MS (ES-) m/z = 402

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

1,4 ppm (9H, s) 1,5 ppm (3H, t), 4,25 ppm (2H, q) 4,95 ppm (2H, d) 7,4 ppm (1H, m) 8,15 ppm (2H, d) 8,35 (2H, d)

Paso 8

1,15 g (2,8 mmol) del compuesto C se refluje con 0,5 ml de HCl y 1,7 g de hierro en una mezcla de etanol/agua para dar 0,43 g (48%) del producto D esperado (polvo amarillo)

MS (ES+) m/z = 326

punto de fusión 189 C

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

1,45 ppm (12H, m) 3,95 ppm (2H, s) 4,05 ppm (2H, d) 4,5 ppm (2H, q) 6,2 ppm (1H, m) 6,65 ppm (2H, d) 7 8 ppm (2H, d)

EJEMPLO 24

5-(4-Aminofenil)-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R_1 = isopropilo R_2 = etilo R_3 = 4-aminofenilo)

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

1,3 g (4,9 mmol) del compuesto A (ácido 2-etil-5-isopropil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico) reacciona con 1,23 g de

232

724

clorhidrato de 2-amino-4'-nitro-acetofenona para dar 2 g (90%)
del compuesto C (polvo amarillo) (R_3 = 4-nitrofenilo)

MS (ES-), m/z = 388

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

1,3 ppm (9H, s) 1,5 ppm (3H, t) 3,55 ppm (1H, q), 4,3 ppm
(2H, q) 5 ppm (2H, d) 7,8 ppm (1H, m) 8,15 ppm (2H, d) 8,4
ppm (2H, d)

Paso 8

2 g (5,1 mmol) del compuesto C se refluje con 0,5 ml de HCl y
3,07 g de hierro en una mezcla de etanol/agua para dar 0,5 g
(31%) del producto D esperado (polvo amarillo)

MS (ES+), m/z = 312

punto de fusión 191 C

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

1,15 ppm (6H, m) 1,25 ppm (3H, m) 3,05 ppm (1H, q) 3,8 ppm
(2H, d) 4,3 ppm (2H, q) 5,65 ppm (2H, m) 6,5 ppm (2H, d)
7,6 ppm (2H, d) 8 ppm (1H, m)

EJEMPLO 25

1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona

(R_1 = metilo R_2 = etilo R_3 = 4-hidroxifenilo)

738

725

17 ml de una solución molar de BBr_3 en diclorometano se agregan gota a gota a una solución de 0.2 g de 1-etil-5-(4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona en 84 ml de diclorometano. El medio de reacción se refluje durante 6 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se neutraliza con una solución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca y se evapora. El producto se purifica mediante cromatografía rápida sobre sílice (gel de sílice 60) (gradiente CH_2Cl_2 , 90/10 de CH_2Cl_2 /acetona, 80/20 de CH_2Cl_2 /acetona). Los solventes se evaporan para dar 0.103 g del compuesto F en la forma de un polvo beige (54%).

R_f (90/10 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) = 0.25

^1H NMR (DMSO 400 MHz)

9.5 ppm (1H, OH) 7.9 ppm (2H, m) 7.8 ppm (1H bs) 6.9 ppm (2H, m) 4.5 ppm (2H, q) 4 ppm (2H, d) 2.4 ppm (3H, s) 1.5 ppm (3H, t)

MS (ES+), m/z = 285

punto de fusión = 250°C

EJEMPLO 26

5-(4-Aminofenil)-3-metil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R_1 = metilo R_2 = propilo R_3 = 4-aminofenilo)

726

Paso 7 (Esquema de reacción 1)

726

1,5 g (7 mmol) de ácido 5-metil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 1,52 g (7 mmol) de clorhidrato de 2-amino-4'-nitro-acetofenona para dar 2,5 g (95%) de la amida del tipo C

Rf (5/5 de ciclohexano/acetato de etilo) = 0,5

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

8,4 ppm (2H, d) 8,2 ppm (2H, d) 8 ppm (1H, m) 5 ppm (2H, d) 4,25 ppm (2H, t) 2,55 ppm (3H, s) 1,9 ppm (2H, m) 0,95 ppm (3H, t)

Paso 8

2,5 g (6,7 mmol) de la amida C se refluyen con 4,1 g de hierro y 0,83 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,75 g (40%) del producto D esperado

punto de fusión 225°C

MS (ES+) m/z = 298

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

7,9 ppm (1H, m) 7,8 ppm (2H, d) 6,7 ppm (2H, d) 4,9 ppm (2H, s) 4,45 ppm (2H, t) 4 ppm (2H, d) 2,35 ppm (3H, s) 1,85 ppm (2H, m) 0,9 ppm (3H, t)

727

727

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS DE LA
PRESENTE INVENCION

Evaluación de la actividad in vitro de los compuestos de los
ejemplos

La capacidad de los compuestos de la fórmula (I) de la invención de inhibir las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos se evalua midiendo su IC₅₀ (la concentración necesaria para inhibir el 50% de la actividad enzimática) En el caso de las enzimas PDE4, este valor se compara con el valor de IC₅₀ para rolipram, un inhibidor de referencia para las enzimas PDE4

Las fosfodiesterasas de tipo 4 se obtienen de una preparación citosólica extraída de una cadena de células de origen humano, U937, de acuerdo con el método adaptado de T J Torphy et al, 1992, J Pharm Exp Ther 263 1195-1205

Los otros tipos de fosfodiesterasa se obtienen durante la purificación parcial mediante FPLC en una columna de Mono Q (columna de intercambio de aniones) de acuerdo con un método adaptado de Lavan B E , Lakey T , Houslay M D Biochemical Pharmacology, 1989, 38(22), 4123-4136, y Silver P J et al, 1988, Eur J Pharmacol 150 85-94, comenzando con cadenas de

728

células de origen humano para PDE1 (cadena de monocitos TPH1) y PDE5 (cadena derivada de un adenocarcinoma MCF7), o comenzando con una aorta de perro para PDE3, o, para PDE3A humana, comenzando con una clonación de genes en células de insectos SF21 en baculovirus, de acuerdo con el método adaptado de Luckow, V A et al, 1991, en Tecnología del ADN Recombinante y Aplicaciones, eds Prokop, Bajpai, R K & Ho, C S , páginas 97-152

La medición de la actividad enzimática para los diversos tipos de PDE, y en particular las enzimas PDE4, se lleva a cabo de acuerdo con un método adaptado de W J Thomson et al, 1979, Avances en La investigación de los Nucleótidos Cíclicos, Volumen 10 69-92, ed G Brooker et al, Raven Press, NY

Para la determinación del valor de IC_{50} , la actividad enzimática se mide en la presencia del inhibidor en una gama de concentración de 0,1 a 100 μM

La Tabla 1 siguiente ilustra la actividad inhibidora de PDE4 comparada con la de rolipram en una preparación de enzimas obtenida de la cadena de U937

329

Tabla 1

Ejemplo	IC ₅₀ (μ M)	Ejemplo	IC ₅₀ (μ M)	Ejemplo	IC ₅₀ (μ M)	Ejemplo	IC ₅₀ (μ M)
1	0,42	8	0,13	15	0,099	22	0,001
2	0,13	9	0,08	16	0,005	23	0,006
3	0,21	10	0,52	17	0 002	24	0,004
4	0,15	11	0,42	18	0,028	25	0,09
5	0 29	12	0 006	19	0 041	26	0,33
6	0,12	13	0,10	20	0,079	Rolipram	0,859
7	0,10	14	0,087	21	0,002		

El examen de los resultados de la Tabla 1 muestra que los productos de la invención ensayados en el estudio generalmente inhiben la enzima PDE4 de origen humano mucho más efectivamente que rolipram, y en ciertos casos estos productos son 850 más activos que rolipram

Evaluación de la actividad in vitro de los compuestos de la invención

Modelo de TNF α en vivo en ratas Wistar

TNF α es una citoquina que juega un papel central en los mecanismos de inflamación. Su producción puede ser inducida por una inyección de lipopolisacárido (LPS). Se ha mostrado

243

730

que el aumento en el cAMP intracelular, producido en particular por los inhibidores de PDE4, disminuye la producción de TNF α en modelos *in vitro* y *in vivo*. Entonces es cuestión aquí de cuantificar *in vivo* el potencial antiinflamatorio de los compuestos de la invención, administrados por vía oral midiendo la inhibición de la producción de TNF α en el plasma de ratas. Estas ratas han recibido una inyección intraperitoneal de lipopolisacárido (LPS). El tratamiento con los compuestos de la invención o el vehículo se administra por vía oral a ratas Wistar machos 30 minutos antes de la inyección de LPS. Las ratas son sacrificadas 90 minutos después de la estimulación LPS, se recoge la sangre en EDTA y se mide la concentración de TNF α en cada muestra de plasma. La mayor parte de los compuestos de la invención y en particular los compuestos siguientes mostraron excelente actividad en este modelo.

Referencias

- Chen, Y L , Le Vraux, V , Giroud, J P y Chauvelot-Moachon L (1994) Propiedades de factor de necrosis antitumor de drogas que no contienen péptidos en las respuestas de fase aguda Eur J Pharmacol , 271 (2-3), 319-27
- Prabhakar, U Lipshutz, D , O Leary Barthus, J , Slivjak, J Smith III E F , Lee, J C y Esser K M (1994),

731

731

Caracterización de la inhibición dependiente del cAMP de la producción de TNF α inducida por LPS por rolipram un inhibidor de la fosfodiesterasa específica IV (PDE IV) Int J Immunopharmacol , 16(10), 805-816

Modelo de eosinofilia en ratas

Los estudios realizados usando este modelo experimental tienen el objetivo de evaluar la actividad inhibidora de los compuestos de la invención en el aflujo de células inflamatorias y en particular de los eosinófilos en el lumen del sistema broncotraqueal de las ratas. Los eosinófilos juegan un papel principal en la fisiopatología del asma en el hombre al liberar en el parénquima pulmonar mediadores proinflamatorios tales como los leucotrienos, proteínas y enzimas específicas (ECP, EPO, MBP) y citoquinas. El reclutamiento masivo de este tipo de células en las vías respiratorias de un asmático lleva a una degradación gradual del tejido pulmonar, que explica la hiperreactividad bronquial, el aspecto crónico de la enfermedad y las exacerbaciones cuando no hay tratamiento. Este modelo usa ratas Brown Norway, que tienen la característica particular de producir, como los pacientes atópicos, altos niveles de inmunoglobulina E (IgE) en respuesta a una sensibilización por un antígeno. El protocolo usado incluye dos sensibilizaciones

732

con ovalbumina con un intervalo de catorce días, seguido por una administración siete días más tarde de una aspersión de ovalbumina 48 Horas después de administración de antígenos, los animales son sometidos a un lavaje broncoalveolar con anestesia para recoger la infiltración de células pulmonares en los pulmones Estas células luego se cuentan y se diferencian de acuerdo con criterios morfológicos Los productos de la invención se administran por vía oral 1 hora antes de la administración de antígenos La mayor parte de los compuestos de la presente invención ensayados en este modelo también demostraron excelente actividad

Referencias

Corrigan et al (1992) Immunología hoy 13 501-507

Elwood et al (1995) Inflamm Res 44 83-86

Modelo de neutrofilia en ratones

Los estudios realizados usando este protocolo experimental tienen el objetivo de evaluar la acción moduladora de los compuestos de la invención sobre el aflujo de células pro-inflamatorias (primera fase) en el lumen del sistema broncotraqueal de los ratones Este aflujo celular sigue una estimulación que imita una infección bacteriana (lipopolisacárido bacteriano o LPS) Esta primera etapa inflamatoria es el resultado de una combinación de hechos, los

7/33

733

principales de los cuales son la síntesis y la liberación de factores estimuladores (TNF α ¹) y factores quimiotácticos (IL-8¹¹) el aumento en la permeabilidad vascular en la microcirculación broncotraqueal y la infiltración de los neutrófilos polimorfonucleares¹¹¹ concomitante con la exudación de proteínas plasmáticas en los tejidos pulmonares

Este proceso patológico se halla en la bronconeumopatía obstructiva crónica (o COPD), en la cual el neutrófilo, en concierto con el macrófago, juega un papel clave en la estabilización de la ampliación del reclutamiento de los propios neutrófilos, pero también en la obstrucción de los tejidos pulmonares (disminución en las funciones pulmonares), la hipersecreción de la mucosa broncotraqueal (congestión de las vías respiratorias), inflamación del tejido (liberación de mediadores inflamatorios y radicales libres) y aumento en la tonicidad basal de las fibras de los músculos lisos pulmonares (gen respiratorio crónico) La mayor parte de los compuestos de la presente invención ensayados en este modelo demostraron excelente actividad

Referencias

- ¹ SUTER P M SUTER S , GIRARDIN E ROUX-LOMBARD P , GRAU G E y DAVER J -M 1992 Los altos niveles broncoalveolares del factor de necrosis de tumores y sus inhibidores, interleucina-

934

1-, interferona y elastasa, en pacientes con síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos después de un trauma, shock o sepsis Am Rev Respir Dis 145 1016-1022

¹¹ MARTIN T R y GOODMAN R B 1999 El papel de las quimioquinas en la patología del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda Capítulo 6 en Quimioquinas en enfermedades Biología e investigación clínica editado por C A Hébert, Humana Press Inc , Totowa, NJ

¹¹¹ REPINE J E y BEEHLER C J 991 Los neutrófilos y el síndrome de insuficiencia respiratoria adulta dos perspectivas entrelazadas

Inflamación yeyunal y ataque séptico inducido por el lipopolisacárido de E coli en ratas

El lipopolisacárido (LPS) de Escherichia coli administrado por vía intravenosa a ratas Wistar machos en ayunas induce una inflamación del yeyuno dos horas más tarde

En estos experimentos se usan ratas Wistar machos (200 g - 280 g), en ayunas (18 horas) de Sté Janvier, Le-genest-St Isle, Mayenne, Francia

2/8

735

Los compuestos que se han de ensayar se suspenden en un vehiculo (1% de metilcelulosa (95% v/v) + polietilenglicol 40 (5% v/v)) Luego se administran por vía oral (5 ml/kg) usando una sonda de acero inoxidable, una hora antes de la administración del agente inductor (LPS) Los grupos de animales se distribuyen de la siguiente manera

- Controles negativos vehículo por via oral + solución salina fisiológica intravenosa en suero
- Controles positivos vehículo por vía oral + LPS
- Tratado compuesto por vía oral + LPS

El lipopolisacárido (LPS), endotoxina de *Escherichia coli* (serotipo 0127 B8), se inyecta luego por vía intravenosa (vena caudal) a una dosis de 40 mg/kg (5 ml/kg) a ratas concientes mantenidas con un apoyo liviano

Dos horas más tarde los animales son sacrificados se abre el abdomen y se toma una sección de 10 cm del yeyuno (trigésimo al cuadragésimo después del píloro) se corta en la dirección de su longitud, se lo seca y se lo pesa

Se evalua el ataque macroscópico (0 = ninguno, 1 = ligero, 2 = moderado, 3 = grave)

744

736

Después de pesarlo, se fija el segmento sobre una superficie plana y se realizan las mediciones del porcentaje de superficies hiperhemiadas usando un analizador de imágenes

Inmediatamente después del análisis, el tejido se deposita en 10 ml de reactivo de Drabkin para determinar el contenido de hemoglobina del tejido (ensayo colorimétrico 24 horas más tarde) La mayor parte de los compuestos de la presente invención ensayados en este modelo demostraron excelente actividad

Lipopolisacárido (LPS) Sigma referencia L-3880, Francia

Polietilenglicol Peso molecular 400 Sigma referencia P-3265

Contenido de hemoglobina del yeyuno Kit de Sigma, Hemoglobina Total, referencia 525-A

Referencia principal

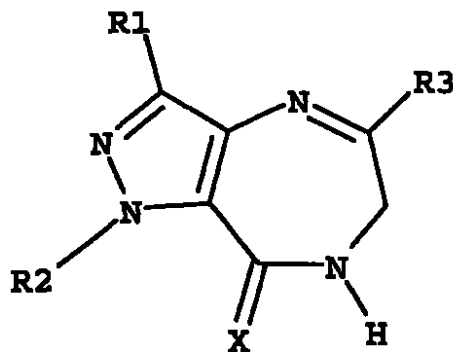
Cardelus Ignasi et al European Journal of Pharmacology 299
(1996) 153-159

737

REIVINDICACIONES

Habiendo descripto y determinado la naturaleza y alcance de la presente invención y la manera en que la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara que lo que reivindica como invención y de propiedad exclusiva es

1 El compuesto de la fórmula I siguiente



I

en donde

R₁ se elige de los siguientes grupos

hidrógeno

alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono

cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

alquilocicloalquilo que comprende un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
 Traductor e Intérprete Oficial
 vo 2839 Minjusticia 1991

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resol No 2839 Minjusticia 1991

33

arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono,
optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de
nitrógeno, oxígeno y azufre

arilalquilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono
optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de
nitrógeno, oxígeno y azufre

alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono,
optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de
nitrógeno, oxígeno y azufre

alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6
átomos de carbono

los grupos $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$,
 $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nSR_B$, $(CH_2)_nC(S)R_B$, $(CH_2)_nC(S)OR_B$,
 $(CH_2)_nC(S)SR_B$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$,
 $(CH_2)_nNR_DC(O)NR_DR_B$ o $(CH_2)_nZ$ en donde

R_A se elige de alquilo lineal o ramificado que
contiene de 1 a 6 átomos de carbono

ciloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

alquilcicloalquilo que comprende un grupo alquilo
que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo
cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de
carbono

arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono,
optativamente interrumpido con un heteroátomo
elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

739

arilalquilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno oxígeno y azufre
alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre
alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono,

R_B y R_C, que pueden ser idénticos o diferentes, se eligen de hidrógeno

alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono

cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

alquilocicloalquilo que comprende un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre

arilalquilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e intérprete Oficial
Resol No 2839 Minjusticia 1991

740

alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre alqueno lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, siendo posible que R_b y R_c formen un anillo que contiene de 5 a 7 átomos de carbono que pueden incluir uno o más heteroátomos elegidos de S, N y O

R_d es hidrógeno o alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono

Z es un halógeno y

n es un número entero de 0 a 4 inclusive

R_2 se elige de los siguientes grupos

alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono

alquilocicloalquilo que comprende un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No 2839 Minjusticia 1 991

75

741

alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre alqueno lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono

los grupos $(CH_2)_mOR_B$, $(CH_2)_mCF_3$, $(CH_2)_mC(O)R_B$,
 $(CH_2)_mCOOR_B$, $(CH_2)_mOC(O)R_A$, $(CH_2)_mSR_B$, $(CH_2)_mC(S)R_B$,
 $(CH_2)_mC(S)OR_B$, $(CH_2)_mC(S)SR_B$, $(CH_2)_mNR_BR_C$,
 $(CH_2)_mC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_mNR_CC(O)R_B$, $(CH_2)_mNR_OC(O)NR_OR_B$ o
 $(CH_2)_mZ$, en donde

R_A , R_B , R_C , R_D y Z son lo definido anteriormente,

y m es un numero entero de 1 a 4 inclusive

n es un numero entero de 0 a 4 inclusive

R_3 se elige de los siguientes grupos

hidrógeno

alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono

cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

alquilcicloalquilo que comprende un grupo alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre


 SERGIO ELUPERIO LATORRE MENDOZA
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución No. 2839 Minjusticia 1991

242

242

arilalquilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono,
optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de
nitrógeno oxígeno y azufre

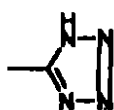
alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono,
optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de
nitrógeno, oxígeno y azufre

alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6
átomos de carbono

los grupos $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$,
 $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nSR_B$, $(CH_2)_nC(S)R_B$, $(CH_2)_nC(S)OR_B$,
 $(CH_2)_nC(S)SR_B$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$,
 $(CH_2)_nNR_DC(O)NR_DR_B$ o $(CH_2)_nZ$, en donde

R_A , R_B , R_C , R_D y n son lo definido anteriormente
los grupos arilo, arilalquilo, y alquilarilo definidos
anteriormente son no sustituidos o sustituidos en el
grupo arilo con 1, 2, o 3 grupos elegidos de

halógeno, hidroxilo, NO, NO₂, CN, alcoxi que contiene
de 1 a 4 átomos de carbono, $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nNR_BR_C$,
 $(CH_2)_nNC(O)R_B$, $(CH_2)_nHNSO_2R_B$, $(CH_2)_nN(SO_2R_B)_2$, CO₂R_B, CF₃
y



en donde R_B , R_C y n son lo definido anteriormente y


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No 2839 Minjusticia 1991

28

743

X es S, O N-CN o N-OR₃ en donde R₃ es lo definido anteriormente

o los óxidos correspondientes o los derivados farmacéuticamente aceptables

2 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la fórmula I

R₁ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono

R₂ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo (CH₂)_nOH, en donde n es un número entero de 1 a 4 inclusive

R₃ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo elegido de fenilo y tienilo que pueden ser no sustituidos o sustituidos con un grupo elegido de halógeno, hidroxilo, metoxi, NH₂, CH₃ y

X es S u O

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la fórmula I


SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol No 2839 Minjusticia 1 991

244

R_1 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono

R_2 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo $(CH_2)_nOH$, en donde n es un numero entero de 1 a 4 inclusive

R_3 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo elegido de fenilo y tienilo, que puede ser no sustituido o sustituido con un grupo elegido de halógeno, hidroxilo, metoxi, NH_2 y CH_3 y

X es S

4 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, elegido del grupo formado por

1-Etil-5-(4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-(4-Bromofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3-metil-5-naftalen-2-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-(3-Clorotiofen-2-il)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona


 SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resol. No 2839 Minjusticia 1 991

745

3-(1-Etil-3-metil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)-propanoato de metilo

5-(4-Cloro-fenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(4-clorofenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-(3-Bromofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(3-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-(2-Aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(2-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona y

5-(4-Aminofenil)-3-metil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5 1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona


 SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
 Traductor e Intérprete Oficial
 Pasol No 2839 Minjusticia 1991

239

746

- 6 1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
- 7 5-(4-Aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4 3-e][1,4]diazepin-8-ona
- 8 1-(2-Hidroxietil)-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
- 9 1-Etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
- 10 1-Etil-3-metil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
- 11 • 5-(3-Aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
- 12 3-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6 7-dihidro-1H-pirazolo[4 3-e][1,4]diazepin-8-ona
- 13 3-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona



SERGIO EL SUPERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1 991

2/8/0

247

14 5-(4-Aminofenil)-3-terc-butil-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

15 5-(4-Aminofenil)-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

16 1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

17 Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable

18 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso como un producto medicinal

19 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para su uso como un producto medicinal para tratar enfermedades inflamatorias que comprenden bronconeumopatía obstructiva crónica, asma e IBD

20 Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que comprende los siguientes pasos

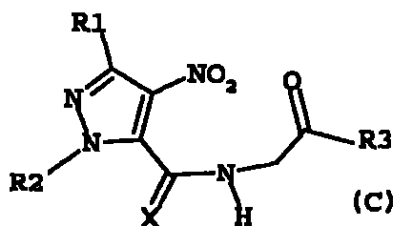

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Reg. No. 2839 Minjusticia 1991

261

748

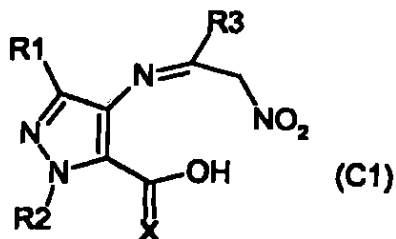
1) cuando X es O o S

- la ciclización de un compuesto de la fórmula general (C)



en donde R_1 , R_2 , R_3 y X tienen el significado dado anteriormente, o

- la reducción y luego la ciclización de un compuesto de la fórmula general (C1)



en donde R_1 , R_2 , R_3 y X tienen los significados dados anteriormente, o

- la desprotección y la ciclización de un compuesto de la fórmula general (C2)


 SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
 Traductor e intérprete Oficial
 Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

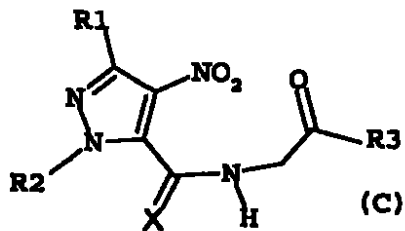
SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
 Traductor e intérprete Oficial
 Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

261

748

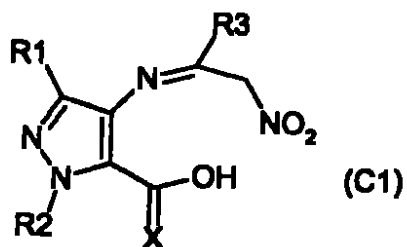
1) cuando X es O o S

- la ciclización de un compuesto de la fórmula general (C)



en donde R_1 , R_2 , R_3 y X tienen el significado dado anteriormente, o

- la reducción y luego la ciclización de un compuesto de la fórmula general (C1)



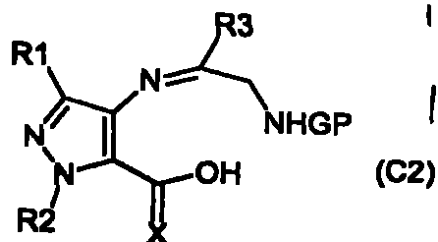
en donde R_1 , R_2 , R_3 y X tienen los significados dados anteriormente, o

- la desprotección y la ciclización de un compuesto de la fórmula general (C2)

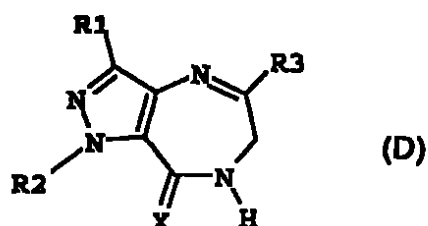

 SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
 Traductor e intérprete Oficial
 Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

262

749



en donde R_1 , R_2 , R_3 y X tienen el significado dado anteriormente y GP es un grupo protector, para dar un compuesto de la fórmula general D,



en donde R_1 , R_2 , R_3 y X tienen los significados dados anteriormente

2) cuando X es S

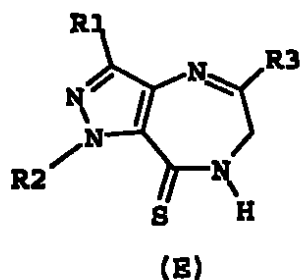
- la tiónación de un compuesto de la fórmula general (D), en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado dado anteriormente y X es O, para dar un compuesto de la fórmula I en donde la unión X es azufre

3) cuando X es N-CN

- la reacción de un compuesto de la fórmula general (E)

SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resol No 2839 Minjusticia 1 991

750



en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado dado anteriormente,
con

a) $\text{Ph}_3\text{PSnN}=\text{C}=\text{NSnPPH}_3$, etanol (J Med Chem , 35 12 1992
2327-2340) o

b) cloruro de fosforilo, cianamida, trietilamina o

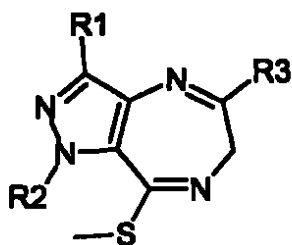
c) cianamida, acetonitrilo (Chem Pharm Bull 42 12 1994
2475-2482) o

c) cianamida, trietilamida, acetato de mercurio, acetonitrilo
(Can J Chem , 63 1985 3089-3101)

para dar un compuesto de la fórmula I en donde X es N-CN o
alternativamente

4) cuando X es N-OR₈,

- la reacción de un compuesto de la fórmula general




SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991

751

en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado dado anteriormente,
con un compuesto de la fórmula H_2N-OR_n en donde R_n es lo
definido anteriormente,
para dar un compuesto de la fórmula I en donde X es $N-OR_n$

EL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL HA REVISADO LA TRADUCCION DE LAS
REIVINDICACIONES DE ESTE DOCUMENTO Y ESTA CORRECTA



SERGIO ELEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1991