

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado

MARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMAYO B.
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica



Rodriguez Madrid & Asociados

NIT 830.038.010-1

PATENTES

MARCAS

DERECHOS DE AUTOR

LICENCIAS DE USO

SOFTWARE

RENTROS SANTINOS

NOMBRES DE DOMINIO

PATENTS

TRADEMARKS

COPYRIGHTS

LICENSING

SOFTWARE PROTECTION

SANITARY PERMITS

DOMAIN NAME

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 01027514 02223334

Folios 292

Fecha (CSD): 2021-05-04 16:46:03

Tramite : C22 PATENTES D 1 "BIS" 444 444 444

Dependencia: 8520 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E

S

D

REF EXPEDIENTE No 01-0514

PATENTE "PIRAZOLO (43-e) DIAZEPINAS SUSTITUIDAS
NOVEDOSAS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LAS
CONTIENEN SU USO COMO PRODUCTOS MEDICINALES Y
PROCESOS PARA PREPARARLAS"

Estimados señores

En atención al Oficio de Requerimiento No 1042 del Examen de Forma emanado de esa Oficina encontrándome dentro de los términos legales para hacerlo me permito dar respuesta con fundamento en el Artículo 39 de la Decisión 486 de 2000 de C.A.N, en los siguientes términos

- 1- Se anexa nuevo Capítulo Descriptivo y Nuevo Capítulo Revindicatono legibles
- 2- Con el fin de que se me reconozca personería jurídica para este caso específico, Alegamos poder concedido al abogado doctor DANIEL GOYTIA por parte de la sociedad WARNER LAMBERT COMPANY de acuerdo con los requisitos establecidos en Artículo 259 y 260 del C P C
- 3- Se indica la dirección del solicitante 201 Tabor Road Morris Plains, NJ 07950 EE.UU y el lugar de constitución de la sociedad solicitante: Segun las Leyes del Estado de Delaware de acuerdo con el Artículo 27 Literales b y c, Decisión 486/2000)
- 4- Documento que Acredita la Existencia y Representación Legal de la sociedad solicitante, con los requisitos establecidos en los artículos 259 y 260 del C P C

Transversal 6a. No. 27-10 * Edificio Antares - Port House * Telefon 283 09 42 * Tel. 334 72 84 - 341 70 03
E-mail: rodriguezmaria@cable.net.co * Bogotá, D.C.

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado
MARIA ANGELICA RODRIGUEZ R.
Abogada
CARLOS ENRIQUE TAMAYO S.
Ingeniero Industrial
SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica



Rodriguez Madrid & Asociados
NIT 830.038.010-1

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

369

756

- 5 - Se anexa comprobante de pago por excedente de palabras de acuerdo con las tasas representativas.
- 6- Anexamos copia del Memorial debidamente radicado en Abril 06 de 2001 con el cual presentamos el documento de cesión poder de los tres inventores de acuerdo con el artículo 26, literal k, Decisión 486/2000 de C.A.N
- 7 - Anexamos copias de los Memoriales debidamente radicados en Marzo 29/2001 con el cual se presenta copia de la solicitud cuya prioridad se invoca, certificada por autoridad que las expidió y traducción oficial del Capítulo Reivindicatono de la Pnriodad 0000095 de Enero 15 de 2000 de acuerdo al Artículo 9 de la Decisión 486/2000 de la C.A.N

En consecuencia, ruego a usted dar por subsanado dicho requerimiento y ordenar lo pertinente con el fin de que el expediente en mención siga su curso normal

Atentamente

"
RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
C C No 3'792/884-Cartagena
T P No. 59 363 de C S J

Anexo - Lo anunciado

PIRAZOLO[4,3-e]DIAZEPINAS SUSTITUIDAS NOVEDOSAS, 757
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS 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

388

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 músculo liso vascular y el de las vías respiratorias, las líneas mieloides y las líneas linfoides.

259

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 basófilos 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 alérgeno en las vías respiratorias

Más aún, 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

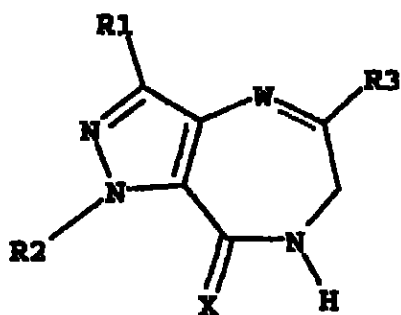
760

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 y particularmente a PDE que regulen el cGMP.

Resumen de la Invención

La invención se relaciona con pirazolo[4,3-e]diazepinas sustituidas con la fórmula general 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,

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,

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, 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, 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,

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 $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_nC(O)R_B$,
 $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nSR_B$, $(CH_2)_nC(S)R_B$,
 $(CH_2)_nC(S)OR_B$, $(CH_2)_nC(S)SR_B$, $(CH_2)_nNR_BR_C$,

765

$(CH_2)_m C(O)NR_B R_C$, $(CH_2)_m NR_C C(O)R_B$, $(CH_2)_m NR_D C(O)NR_D R_B$ 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,

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,

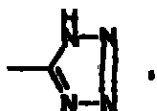
alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono,
 optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de
 nitrógeno, oxígeno y azufre,

alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6
 átomos de carbono,

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, 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

la línea de puntos presente en la fórmula I indica que
 la unión entre W y el carbono en la posición 5 puede
 ser

- una sola unión, en cuyo caso W representa un
 átomo de nitrógeno sustituido con un átomo de
 hidrógeno,
- una unión doble, y en este caso W representa un
 átomo de carbono no sustituido,

767

X es S, O, N-CN o N-R₈ en donde R₈ es lo definido anteriormente,

así como los óxidos, las formas tautómeras y los isómeros ópticos correspondientes o los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, con la salvedad de que cuando

R₁ representa un grupo metilo, R₂ un grupo etilo, W es N, X es un átomo de oxígeno y la unión entre W y el átomo de carbono en la posición 5 es una unión doble, entonces

R₃ no es ni un grupo fenilo no sustituido ni un grupo fenilo que lleva un átomo de flúor en una posición orto como único sustituyente

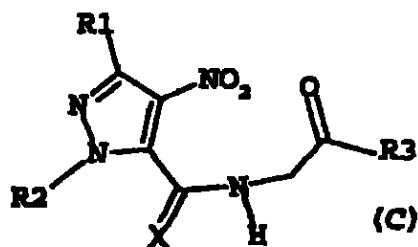
Los compuestos de la invención tienen propiedades inhibitoras de la liberación de PDE4 y/o TNF α . Algunos de estos compuestos son también inhibidores selectivos de subtipos de PDE4. Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de enfermedades que incluyen el cáncer, el síndrome de 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 α y más particularmente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como asma, bronconeumopatía obstructiva crónica (COPD), lesiones posisquémicas, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, y enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (IBD) tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa

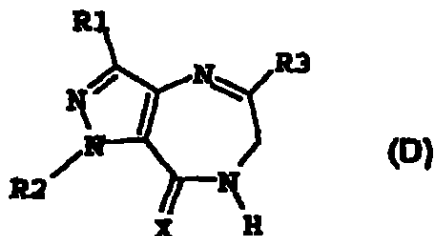
La invención también se relaciona con un proceso para sintetizar un compuesto de la fórmula general I, el mencionado proceso se caracteriza porque comprende

1) cuando, en la fórmula I, X es O o S, W es N y la unión entre W y el átomo de carbono en la posición 5, simbolizada por $\equiv$, es una unión doble

- 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, para dar un intermedio sintético o un compuesto final de la fórmula general D,



en donde R_1 , R_2 , R_3 y X tienen los significados dados anteriormente,

2) cuando, en la fórmula I, X es S, W es N y la unión entre W y el átomo de carbono en la posición 5, simbolizado por

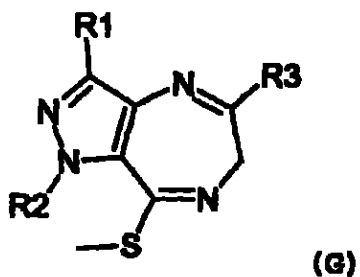
$\equiv$, es una unión doble

- 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 entre W y el átomo de carbono en la posición 5 es una unión doble, W es N y X es azufre,

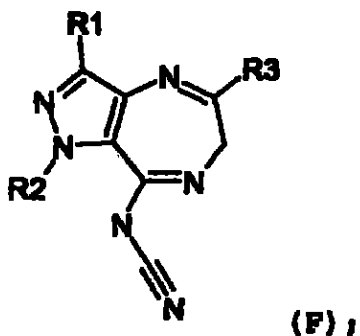
3) cuando, en la fórmula I, X es N-CN, W es N y la unión entre W y el átomo de carbono en la posición 5, simbolizado por

$\equiv$, es una unión doble

- la reacción de un compuesto de la fórmula general (G)

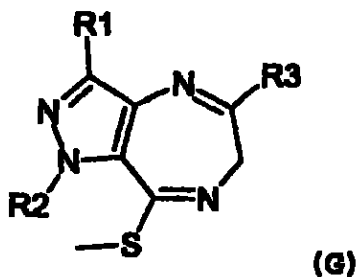


en donde R_1 , R_2 y R_3 tienen el significado dado anteriormente, con un compuesto de la fórmula H_2N-CN , para dar un compuesto de la fórmula general F siguiente



4) cuando, en la fórmula I, X es $N-R_8$, W es N y la unión entre W y el carbono en la posición 5, simbolizada por $\equiv$, es una unión doble

- la reacción de un compuesto de la fórmula general (G)

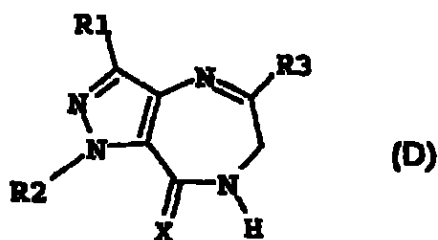


en donde R_1 , R_2 y R_3 son lo definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula H_2N-R_3 , en donde R_3 es lo definido anteriormente,

para dar un compuesto de la fórmula I en donde la unión entre W y el átomo de carbono en la posición 5 es una unión doble, W es N y X es $N-R_3$ (J Med Chem , 42, 1999, 2909-2919),

5) cuando, en la fórmula I, W es NH y la unión entre W y el átomo de carbono en la posición 5 es una sola unión

- la reacción de un compuesto de la fórmula general (D)



en donde R_1 , R_2 , R_3 y X son lo definido anteriormente, con un agente reductor, para dar un compuesto de la fórmula I en donde W es NH y la unión entre W y el átomo de carbono en la posición 5 es una sola unión

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

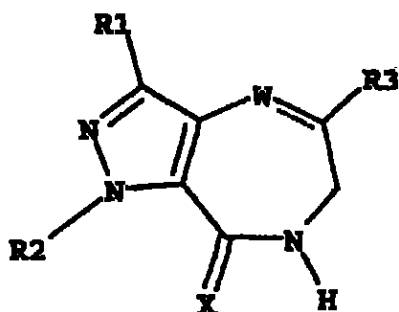
La invención también se relaciona con un método para tratar una enfermedad que se relaciona con una terapia con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, el método mencionado comprende la administración de una concentración efectiva de un compuesto de la fórmula I a un paciente

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 condiciones que incluyen el cáncer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, fibrosis, cicatrices excesivas que incluyen cicatrices dérmicas excesivas tales como cicatrices dérmicas normales o anormales después de 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, rinitis alérgica, enfermedades que involucran la producción de TNF α y más particularmente enfermedades inflamatorias tales como asma, bronconeumopatía obstructiva crónica (COPD), lesiones posisquémicas, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, y enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (IBD) tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa

Descripción Detallada de la invención

La presente invención se relaciona entonces con los compuestos de la fórmula general I

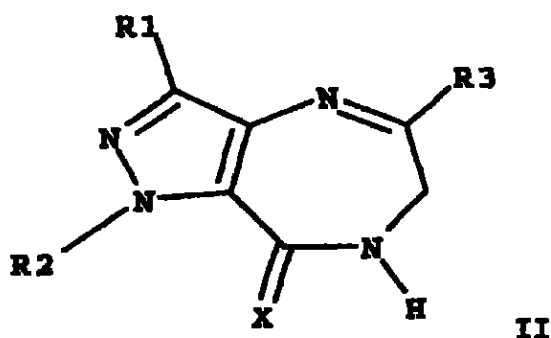


I

en donde la línea de puntos, X, W, R₁, R₂ y R₃ son lo definido anteriormente

Los compuestos de la fórmula I precedente en donde W representa un átomo de nitrógeno no sustituido y la unión entre W y el carbono en la posición 5, simbolizada por $\equiv$, es una unión doble, son preferidos

Entre los compuestos de la fórmula general I que son preferidos, están los compuestos correspondientes a la fórmula general II



en donde

R₁ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono,

un grupo 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,

un grupo arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre,

un grupo arilalquilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre,

un grupo alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre

un grupo alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono,

los grupos $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nSR_B$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$, 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,

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

R_a 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, 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 posiblemente forman un anillo que contiene de 5 a 7 átomos que pueden incluir uno o más heteroátomos elegidos de S, N u O,

Z es un halógeno, y

n es un número entero de 0 a 4 inclusive,

R_2 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

$(CH_2)_nCF_3$, en donde n es un número entero de 0 a 4 inclusive,

metilciclopropilo,

alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono

o un grupo $(CH_2)_mOR_B$ y $(CH_2)_mCO_2R_B$, en donde m es un número entero de 1 a 3 inclusive y R_B es lo descripto anteriormente,

R_3 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono,

un grupo 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,

un grupo arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre,

un grupo arilalquilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre,

un grupo alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre,

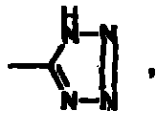
un grupo alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono,

los grupos $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$,
 $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$ y
 $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$, 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, alcoxí que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, (CH₂)_nOR_B,
 (CH₂)_nNR_BR_C, (CH₂)_nNC(O)R_B, (CH₂)_nHNSO₂R_B,
 (CH₂)_nN(SO₂R_B)₂, CO₂R_B, CF₃ y



en donde R_B, R_C y n son lo definido anteriormente, y
 X es O, S o NCN

La invención también se relaciona particularmente con los compuestos de la fórmula general II en donde

R₁ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,
 un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono,
 un grupo 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,

un grupo arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre,

un grupo alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre,

un grupo alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono,

los grupos $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$, o $(CH_2)_nZ$, en donde

R_A se elige de alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

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,

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,

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, n es un número entero de 0 a 4 inclusive,

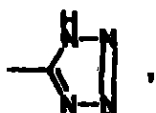
R₂ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo (CH₂)_mO o (CH₂)_mCO₂H, en donde m es un número entero de 1 a 3 inclusive,

R₃ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono, un grupo arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo arilalquilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre,

un grupo alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre,

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, (CH₂)_nOR_B, (CH₂)_nNR_BR_C, (CH₂)_nNC(O)R_B, CO₂R_B, CF₃ y



en donde R_B, R_C y n son lo definido anteriormente y

X es O, S, o NCN

La invención también se relaciona más particularmente con los compuestos de la fórmula general II en donde

R₁ 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 alquilcicloalquilo que comprende un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono,

R₂ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

R₃ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono,

un grupo arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre, preferentemente fenilo o piridilo, los grupos arilo son no sustituidos o sustituidos con 1, 2, o 3 grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de NH₂, halógeno, metoxi, hidroxilo, CN, CH₃ y CF₃, y

X es O, S o NCN

La invención también preferentemente se relaciona con compuestos de la fórmula general II 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,

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 puede ser no sustituido o sustituido con un grupo elegido de halógeno, hidroxilo, metoxi, NH₂ y CH₃, y

X es S u O

275
784

La invención también se relaciona preferentemente con los 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 , CH_3 , y

X es S

Entre los grupos definidos anteriormente, los siguientes sutituyentes 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 alqueno lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de ellos comprenden propilideno y butilideno.

El grupo alquilcicloalquilo 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.

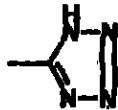
El grupo cicloalquilo que comprende de 3 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de ellos son ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

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, alcoxí que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, (CH₂)_nNR_BR_C, (CH₂)_nNC(O)R_B, (CH₂)OR_B, (CH₂)_nNHSO₂R_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-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,

1,3-Dimetil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-(4-Metoxifenil)-1,3-dimetil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

5-(4-Bromofenil)-1,3-dimetil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3-metil-5-naft-2-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

5-(3-Clorotien-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,

1-Etil-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,

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-Isopropil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
(±)1-Etil-3-metil-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-(2-Hidroxietyl)-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-(4-metoxifenil)-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-isopropil-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,
1-Etil-3-metil-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona, isómero 1,
1-Etil-3-metil-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona, isómero 2,
3-Metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
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-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
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,
1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

5-(4-Aminofenil)-3-metil-1-propil-6,7-dihidro-1H-
 pirazolo[4,3-*l*][1,4]diazepin-8-ona,
 3-Metil-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-1H-
 pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ona,
 1,5-Dietil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,
 5-Ciclohexil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,
 1-Etil-3-metil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,
 (±)1-Etil-3-metil-5-pirid-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ona,
 5-terc-Butil-1-etil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
 pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ona,
 5-(4-Dietilaminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-
 pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ona,
 3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,
 N-[4-(1-Etil-3-metil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-5-il)fenil]acetamida,
 4-(1-Etil-3-metil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-5-il)-benzonitrilo,
 5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
4-(1-Etil-3-isopropil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo,
1-Etil-3-isopropil-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
5-(2,4-Dimetoxifenil)-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Isopropil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
4-(3-Isopropil-8-oxo-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo,
3-Isopropil-1-propil-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
5-(2,4-Dimetoxifenil)-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3,5-Di-terc-butil-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-terc-Butil-1-etil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
4-(3-terc-Butil-1-etil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo,

3-terc-Butil-1-etil-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-terc-Butil-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3,5-Di-terc-butil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-terc-Butil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

4-(3-terc-Butil-8-oxo-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo,

3-terc-Butil-1-propil-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-terc-Butil-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-metil-5-pirid-3-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-metil-5-pirid-2-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilcianamida

N-[4-(1-Etil-3-metil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]-(fenilsulfonil)bencensulfonamida,

(1-Etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-e]
[1,4]diazepin-8-il) metilamina
1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e] [1,4]diazepin-8-ilidencianamida
3-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e] [1,4]diazepin-8-ilidencianamida,
1-Ciclopentil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e] [1,4]diazepin-8-ona,
1-Ciclopropilmetil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e] [1,4]diazepin-8-ona,
1-Ciclobutilmetil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e] [1,4]diazepin-8-ona
1-Alil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e] [1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-3-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e] [1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-3-isopropil-5-(4-trifluorometilfenil)-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e] [1,4]diazepin-8-ona
3-terc-Butil-1-etil-5-(4-trifluorometilfenil)-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e] [1,4]diazepin-8-ona,
3-Isopropil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e] [1,4]diazepin-8-tiona,
3,5-Di-terc-butil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e] [1,4]diazepin-8-tiona,

5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-tiona,
5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-tiona,
(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,
(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
(±) 3-sec-Butil-5-fenil-1-propil-4-il-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
(±) 3-sec-Butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Ciclohexil-1-etil-5-fenil-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Ciclohexil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona
3-Ciclohexil-5-fenil-1-propil-4-il-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Ciclohexil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][2,4]diazepin-8-ona,
3-Ciclohexilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
3-Ciclohexilmetil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Ciclohexilmetil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Ciclohexilmetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

Etil éster del ácido 1-etil-8-oxo-5-fenil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-3-carboxílico,

5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidenciamida,

1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,

1-Etil-3-isopropil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e]diazepin-8-ona,

1-Etil-5-(4-metoxifenil)-3-metil-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-ilidencianamida,

3-Isopropil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-terc-Butil-1-etil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-terc-Butil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,
(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
(±) 3-sec-Butil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-3-metil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-5-(2-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
1-Etil-3-metil-5-(2,3,4-trimetoxifenil)-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-3,5-difenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
5-(4-Hidroxifenil)-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-terc-Butil-1-etil-5-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
5-(2,6-Dimetoxifenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Etoximetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

Entre los compuestos preferidos definidos anteriormente, los siguientes compuestos son preferidos

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-naft-2-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[3,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

5-(3-Clorotien-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-tetrahidropirazolo[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-Brmofenil)-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-tiona,
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-isopropil-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,
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-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,

812

799

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,
1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
5-(4-Aminofenil)-3-metil-1-propil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Metil-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
5-Ciclohexil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-3-metil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,
5-terc-Butil-1-etil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,
5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,
4-(1-Etil-3-isopropil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo,

800

5-(2,4-Dimetoxifenil)-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1h-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Isopropil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
4-(3-Isopropil-8-oxo-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo,
5-(2,4-Dimetoxifenil)-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
3,5-Di-terc-butyl-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-terc-Butil-1-etil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
4-(3-terc-Butil-1-etil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo,
3-terc-Butil-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3,5-Di-terc-butyl-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-terc-Butil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
4-(3-terc-Butil-8-oxo-1-propil-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo,

3-terc-Butil-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,

1-Etil-3-metil-5-pirid-3-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-metil-5-pirid-2-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilcianamida,

N-[4-(1-Etil-3-metil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]-(fenilsulfonil)bencensulfonamida,

1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,

3-terc-Butil-1-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida

1-Ciclopropilmetil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Alil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-isopropil-5-(4-trifluorometilfenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

802 

3-terc-Butil-1-etil-5-(4-trifluorometilenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Isopropil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona
3,5-Di-terc-butil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
(±) 3-sec-Butil-5-fenil-1-propil-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
(±) 3-sec-Butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Ciclohexil-1-etil-5-fenil-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Ciclohexil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Ciclohexil-5-fenil-1-propil-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Ciclohexil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Ciclohexilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Ciclohexilmetil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Ciclohexilmetil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Ciclohexilmetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

Etil éster del ácido 1-etil-8-oxo-5-fenil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-3-carboxílico,

5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,

1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,

1-Etil-3-isopropil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-5-(4-metoxifenil)-3-metil-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-ilidencianamida,

3-Isopropil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-terc-Butil-1-etil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-terc-Butil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,

804 ~~8/5~~

(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

(±) 3-sec-Butil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-metil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-5-(2-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3,5-difenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

5-(4-Hidroxifenil)-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-terc-Butil-1-etil-5-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Etoximetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

Entre los compuestos preferidos definidos anteriormente, los siguientes compuestos son preferidos

1-Etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,

1-Etil-5-(2-metoxifenil)-3-metil-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-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-tiona,

1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,

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,

806 ~~879~~

1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

5-Ciclohexil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-metil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,

5-terc-Butil-1-etil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona

5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,

4-(1-Etil-3-isopropil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo,



807

5-(2,4-Dimetoxifenil)-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Isopropil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
4-(3-Isopropil-8-oxo-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo,
5-(2,4-Dimetoxifenil)-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
3,5-Di-terc-Butil-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-terc-Butil-1-etil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
4-(3-terc-Butil-1-etil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)-benzonitrilo,
3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
1-Etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilcianamida,
1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,
3-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,
1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
(±)3-sec-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
(±) 3-sec-Butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Ciclohexil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Ciclohexil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Ciclohexilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,
1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,
1-Etil-3-isopropil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-5-(4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,
3-Isopropil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-terc-Butil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,
(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-3-metil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

~~809~~

809

1-Etil-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-5-(2-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-3,5-difenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
5-(4-Hidroxifenil)-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-terc-Butil-1-etil-5-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Etoximetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona,

Entre los compuestos preferidos definidos anteriormente, los
siguientes compuestos son preferidos

1-Etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-tiona
1-Etil-3-isopropil-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,

3-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,

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,

3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

4-(1-Etil-3-isopropil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo

5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

4-(3-Isopropil-8-oxo-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo,

3,5-Di-terc-butil-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-terc-Butil-1-etil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

811

4-(3-terc-Butil-1-etil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo,
 3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
 1-Etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilcianamida,
 1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida
 3-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,
 1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
 (±) 3-sec-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
 (±) 3-sec-Butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
 (±) 3-sec-Butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
 3-Ciclohexil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
 3-Ciclohexil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
 3-Ciclohexilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,
1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,
1-Etil-5-(4-hidroximetil)-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
5-(4-Hidroxifenil)-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-terc-Butil-1-etil-5-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

Entre los compuestos preferidos de la presente invención, los compuestos siguientes son particularmente preferidos

1-Etil-3-isopropil-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,
1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
5-(4-Aminofenil)-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

4-(1-Etil-3-isopropil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo

5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

4-(3-Isopropil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo,

3-terc-Butil-1-etil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

(±) 3-sec-Butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Ciclohexil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-terc-Butil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-5-(2-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-terc-Butil-1-etil-5-(4-hidroxifenil)-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-ilidencianamida

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, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicololarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yodato, isetionato, lactato, lactobionato, malato, 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, teoclato, trietiodida, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, 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

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 HPMP 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

Via 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 polimeros), 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

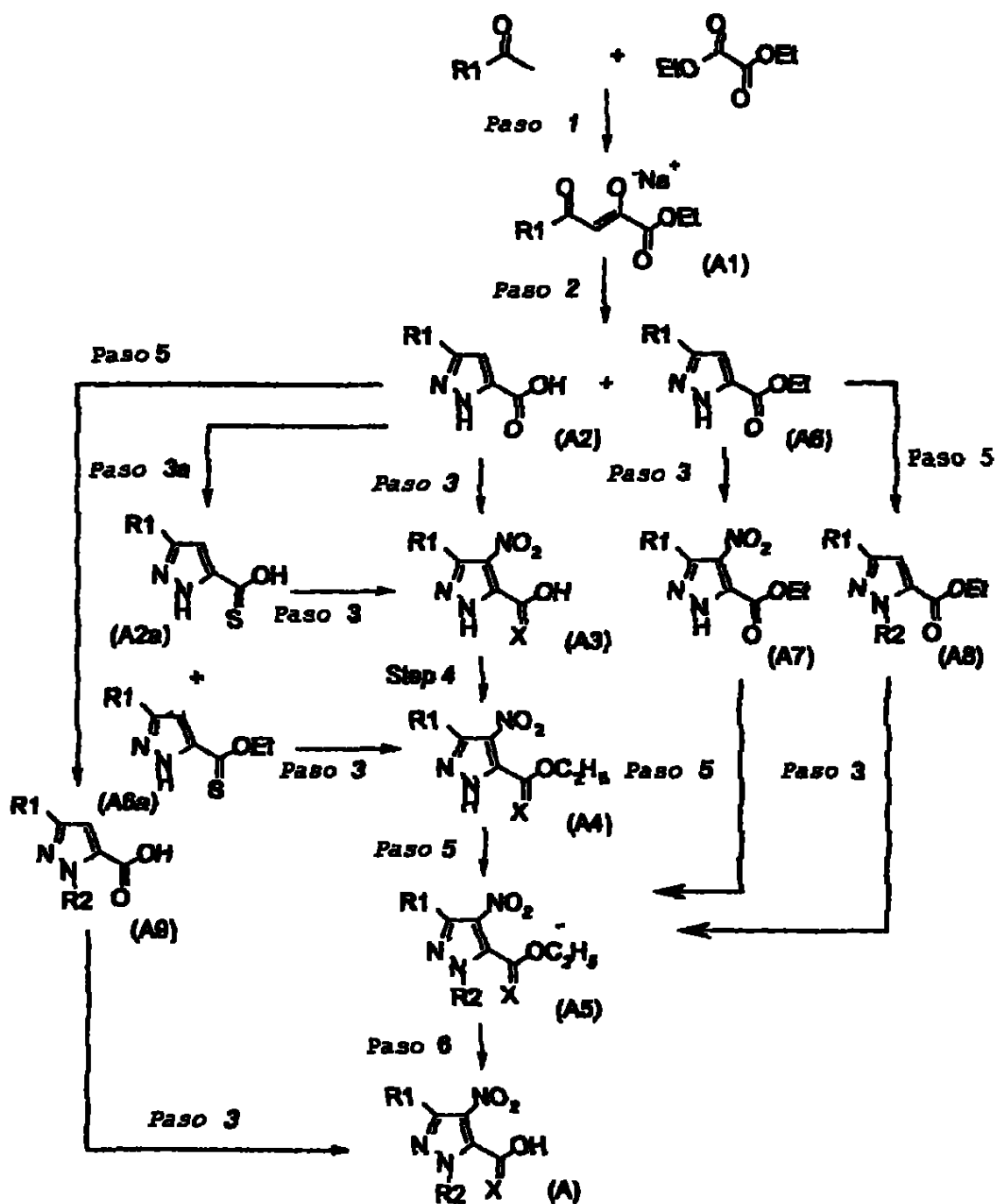
Síntesis de los compuestos de la presente invención

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.

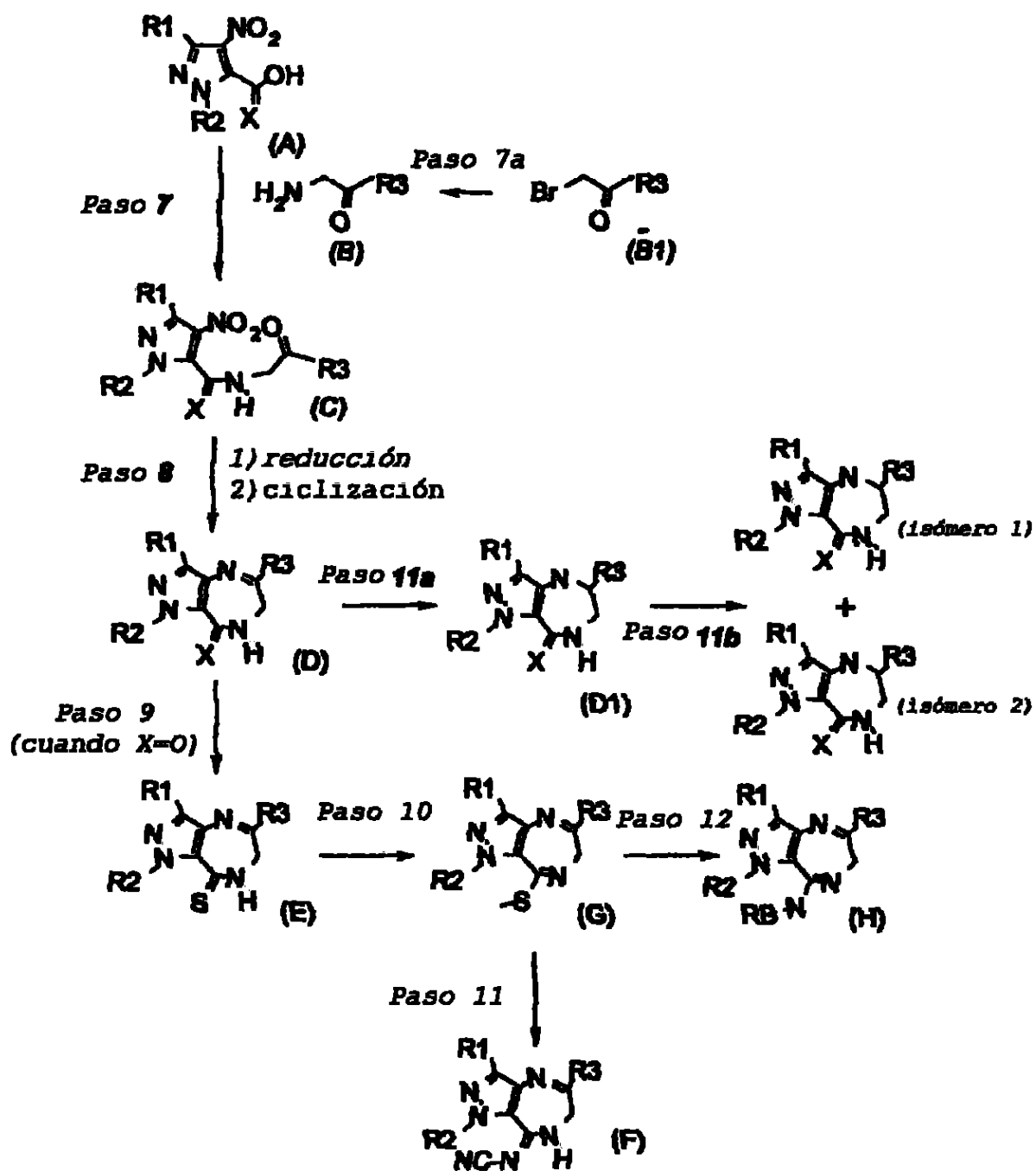
Esquema de reacción 1

En la descripción siguiente, cada uno de los pasos del esquema de reacción se describe en general. Este proceso y sus diversos pasos se ejemplifican en el Ejemplo 1. Si un paso se puede realizar de acuerdo con diversos métodos (según los compuestos que se consideren), se lo describe (M1, M2,) e identifica con respecto a una referencia bibliográfica. Los materiales iniciales se eligen en una forma apropiada (es posible que las funciones reactivas, si existieran, 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

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 una mezcla del pirazol (A2) y el pirazol (A6) que comprenden cada uno el sustituyente R_1 . Estos dos intermedios pueden separados y reaccionar posteriormente

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, mediante la reacción de A2 o A6 con un reactivo adecuado, por ejemplo, el reactivo de Lawesson, para dar un compuesto de la fórmula A2a o A6a en donde X es igual a O o S y R_1 es lo definido anteriormente

Paso 3

El Paso 3 esencialmente comprende la nitración del núcleo de pirazol. Esta nitración se realiza en los compuestos A2, A2a,

823

A6, A8 o A9 y se puede realizar de acuerdo con 3 métodos descriptos en la bibliografía

- usando $\text{NaNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ (método M1), ver el Ejemplo 1, Aust J Chem , 47, 1009-1021, 1994
- usando $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ (método M2),
- o usando $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (método M3), J Org Chem , 46, 3056-3060, 1981

para dar un compuesto de la fórmula A, A3, A4, A5 o A7 en donde X es igual a O o S

Paso 4

En este paso, el compuesto A3 se esterifica. Esto se puede realizar mediante la reacción del compuesto A3 con etanol en un medio ácido. Se obtiene así el compuesto A4 en donde X es igual a O o S y R_1 es lo definido anteriormente.

Paso 5

Los pirazoles A2, A4, A6 y A7 se alquilan de acuerdo con diversos métodos

- mediante la reacción de dimetil sulfato (para dar derivados con $R_2 = \text{etil}$) (método M4), J Med Chem , 16, 12, 1346-1354, 1973),

- 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 (método M5)

Se obtiene un compuesto de la fórmula A5, A8, o A9 en donde X es igual a O o S

Paso 6

Durante este paso, la función de éster ($X = O$) o la función de tioéster ($X = S$) se hidroliza, por ejemplo mediante la reacción del compuesto A5 con hidróxido de sodio. Esto da el compuesto A en donde X es igual a O o S y R_1 y R_2 son lo definido anteriormente.

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. Cuando éste no está comercialmente disponible, el producto (B) se sintetiza en un paso (paso 7a), empezando

con el compuesto (B1), que está comercialmente disponible descripto en la bibliografía La sustitución nucleófila del bromo con la función de amina primaria se obtiene de acuerdo con diversos métodos

- Método de Delepine (método M6), J Heterocyclic Chem , 24, 297-301, 1987
- Método a través de la síntesis de una bisformamida (método M7), Tetrahedron Lett , 30, 39, 5285-58-286, 1889 Síntesis, 122-124, 1990

El compuesto C en donde X es igual a O o S se obtiene de acuerdo con diversos métodos de acoplamiento (paso 7)

- Método de acoplar N-hidroxisuccinimida y dicitclohexilcarbodiimida (método M8, ver el ejemplo 1)
- Método de acoplar sobre un soporte sólido (método M9)
el compuesto A (1 eq) reacciona con N-ciclohexilcarbodiimida y N'-metilpoliestireno HL (2 eq) en diclorometano Después de agitarse durante media hora, se agregan el compuesto B (1 eq) y trietilamina (1 eq) Después de 24 horas a temperatura ambiente, se agrega metil isocianato poliestireano HL Después de 2 horas, el medio de reacción se filtra y el filtrado se concentra para dar el compuesto C en donde X es igual a O o S

Método de acoplar con EDCI clorhidrato de 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida y HOBt (1-

hidroxibenzotriazol) (método M10) el compuesto B reacciona, con agitación, con el compuesto A en una cantidad equimolar en diclorometano en la presencia de un equivalente de trietilamina, un equivalente de 1-hidroxibenzotriazol y un equivalente de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida Después de 24 horas a temperatura ambiente, el medio de reacción se lava con agua, la fase orgánica se seca y se evapora hasta secarse para dar el compuesto de la fórmula C en donde X es igual a O o S y R₁, R₂ y R₃ son lo definido anteriormente

Paso 8

Durante este paso, el compuesto C se cicliza de acuerdo con diversos métodos para dar el compuesto D en donde X es igual a O o S y R₁, R₂ y R₃ son lo definido anteriormente

- usando Fe/HCl (método M11) (ver el ejemplo 1),
- usando SnCl₂ (método M12) una amida del tipo C se disuelve en etanol con 5 equivalentes de dihidrato de cloruro de estaño El medio de reacción refluje durante 4 horas Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agrega agua desmineralizada y, cuando está fría, la solución es llevada a pH básico con 30% de hidróxido de sodio Después de la extracción con CH₂Cl₂ y del secado,

el medio se evapora hasta secarse para dar el compuesto del tipo D, que se purifica, si es necesario, sobre sílico o cristalización

Paso 9

El paso 9 se usa cuando se desea para obtener un compuesto de la fórmula I en donde X es S si, en el compuesto D, X es O. 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 tionación. A modo de ejemplo, se puede usar un reactivo de Lawesson. Se obtiene entonces un compuesto de la fórmula E en donde X es S.

Pasos 10 y 11

Los pasos 10 y 11 se usan cuando se desea obtener un compuesto de la fórmula I en donde X es N-CN. Los compuestos de este tipo se obtienen de acuerdo con diversos métodos

- método M13 mediante la reacción del compuesto E con hidruro de sodio y luego con yodometano para dar el compuesto (G). Este compuesto luego es puesto en contacto con cianamida y trietilamina para dar un compuesto del tipo (F), Heterociclos, 36, 777-783, 1993

- método M14 $\text{Ph}_3\text{PSnN}=\text{C}=\text{NSnPPH}_3$ en etanol, J Med Chem , 35, 12, 2327-2340, 1992
- método M15 cloruro de fosforilo, cianamida y trietilamina, Chem Pharm Bull , 42, 12, 2475-2482, 1994
- método M16 cianamida, trietilamda [sic], acetato de mercurio y acetonitrilo, Can J Chem , 63, 3089-3101, 1985

Pasos 11a y 11b

El Paso 11a permite reducir la función de imina del compuesto D mediante la reacción con un agente reductor, por ejemplo NaBH_4 , en una mezcla polar, por ejemplo metanol/agua en la presencia de paladio sobre carbón para dar el racemato D1 en donde X es O o S y R_1 , R_2 y R_3 son lo definido anteriormente, y el siguiente paso (11b) corresponde a la separación de los enantiómeros (isómero 1 e isómero 2), por ejemplo por medio de HPLC sobre una columna quiral de Diacel CD-H (250 mm x 4,6 mm, 5 μm , velocidad de flujo 1 ml/min , 80/20 heptano/isopropanol)

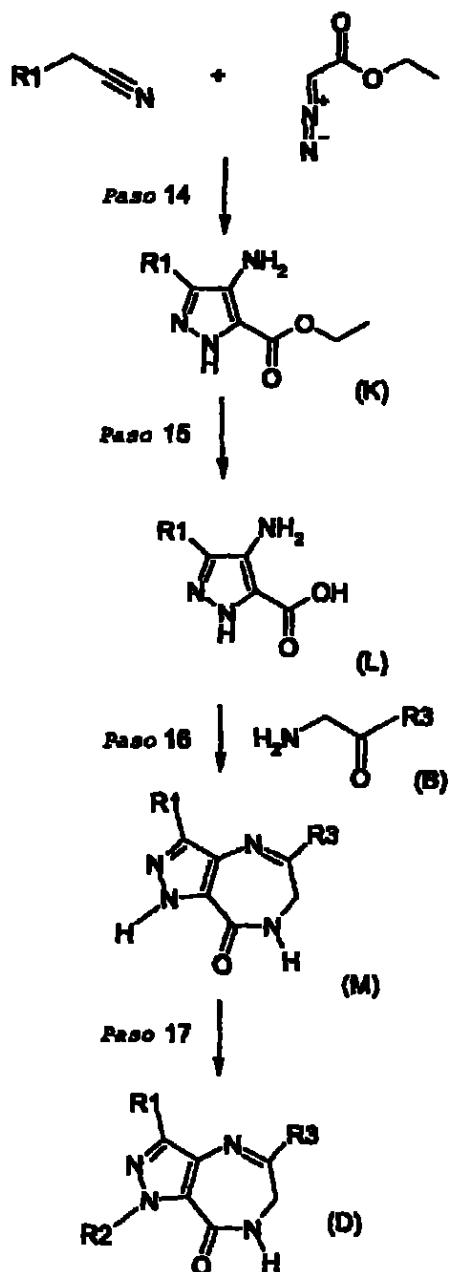
Estos pasos 11a y 11b, también corresponden en el caso de un compuesto de la fórmula D en donde X es N-CN o N- R_3

Pasos 10 y 12

Los pasos 10 y 12 se usan para obtener compuestos del tipo H
El paso 10 permite la formación del derivado G y el paso 12 produce la introducción del grupo N-R₃ de acuerdo con un método inspirado por la bibliografía J Med Chem , 42, 2909-2919, 1999

Esquema de reacción 2

Este esquema de reacción deriva en la síntesis de los derivados D en donde X es O con R₁ = arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre y R₂ y R₃ son lo definido anteriormente Este proceso se ilustra con el Ejemplo 4

Esquema de reacción 2

Paso 14

La síntesis del pirazol se realiza en las condiciones descritas en Farmaco Ed Sci , 39, 7, 1984, 618-636

Paso 15

Durante este paso, la función de éster del compuesto K se hidroliza, por ejemplo mediante la reacción del compuesto K con hidróxido de sodio. Esto da el compuesto L.

Paso 16

Este paso deriva en la formación del derivado M después del acoplamiento con el compuesto B y la ciclización.

Paso 17

Este paso permite la formación de los compuestos D con $x = 0$ y $R_1 =$ arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre y R_2 y R_3 son lo definido anteriormente.

El compuesto M se alquila mediante la reacción con un compuesto del tipo R_2 -hal, en donde R_2 es lo definido anteriormente para el compuesto de la fórmula general I y hal es un halógeno. Se obtiene así el compuesto D.

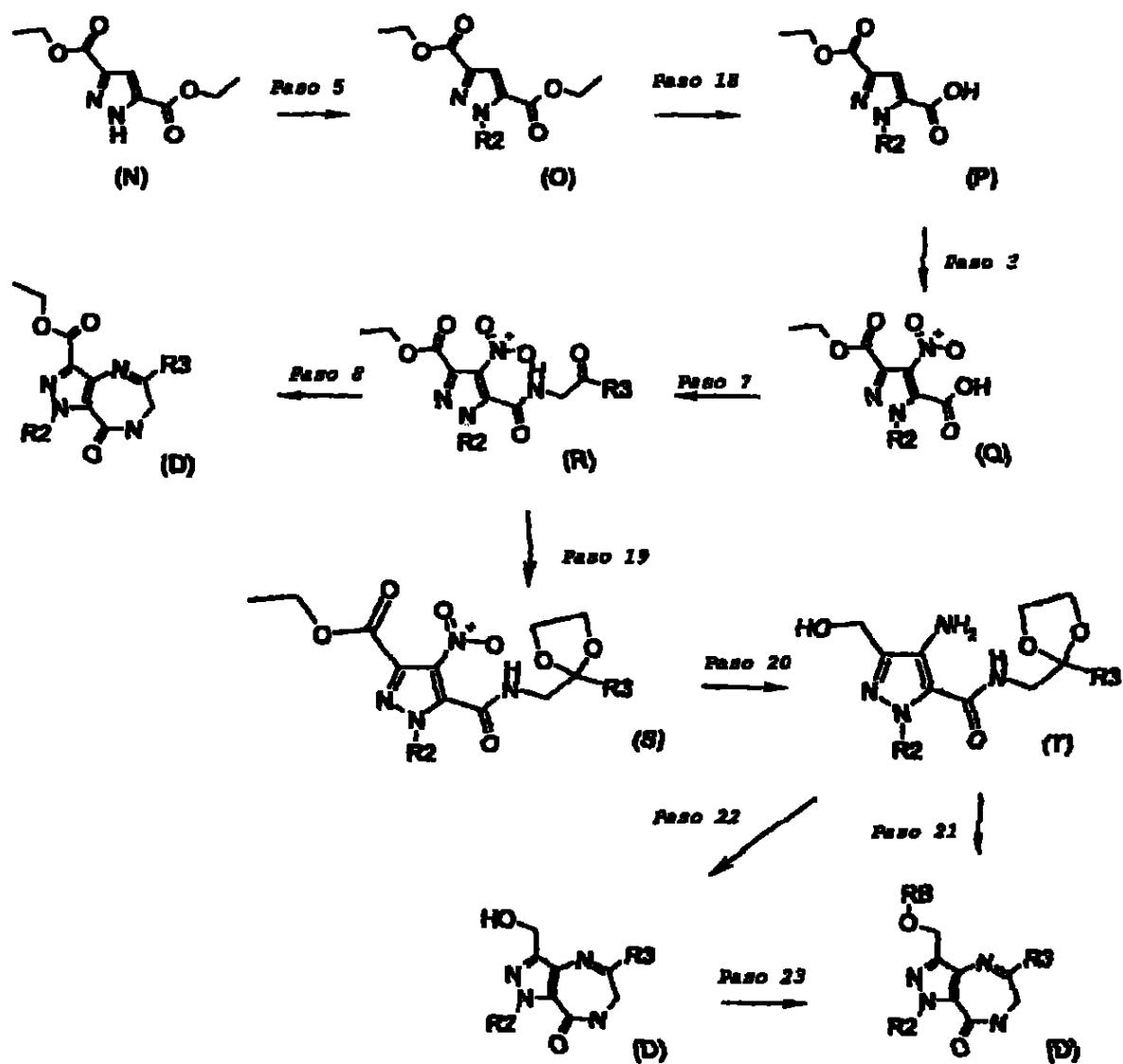
Esquema de reacción 3

Este esquema describe la síntesis de los compuestos D con $R_1 = (CH_2)_nOR_B$ o $(CH_2)_nCOOR_B$. Estas moléculas pueden derivar, mediante reacciones estándar de la química orgánica, en la formación de los compuestos D con $R_1 = (CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nSR_B$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$ o $(CH_2)_nZ$ donde n , R_A , R_B , R_C y Z son lo descrito anteriormente

Los pasos 3, 5, 7 y 8 son los descriptos anteriormente en general

Los pasos 5, 18, 3, 7 y 8 se ilustran con el Ejemplo 5 y los pasos 19, 20 y 21 con el Ejemplo 97

Esquema de reacción 3



Paso 22

Este paso de ciclización se realiza en un medio ácido, por ejemplo 5% de HCl, en un solvente aprótico tal como tetrahidrofurano, para dar el derivado hidroxil D con $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$

Paso 23

Este paso deriva en la síntesis de diversos derivados D ($R_1 = \text{OR}_3$) usando, por ejemplo, un compuesto del tipo $R_3\text{-hal}$ en donde R_3 es lo definido anteriormente y hal es un halógeno

Paso 21

Este paso se limita al uso de solventes hidrolizados tales como MeOH y EtOH, durante el paso de ciclización del compuesto T, también permite la síntesis de los compuestos D con $R_1 = \text{OR}_3$

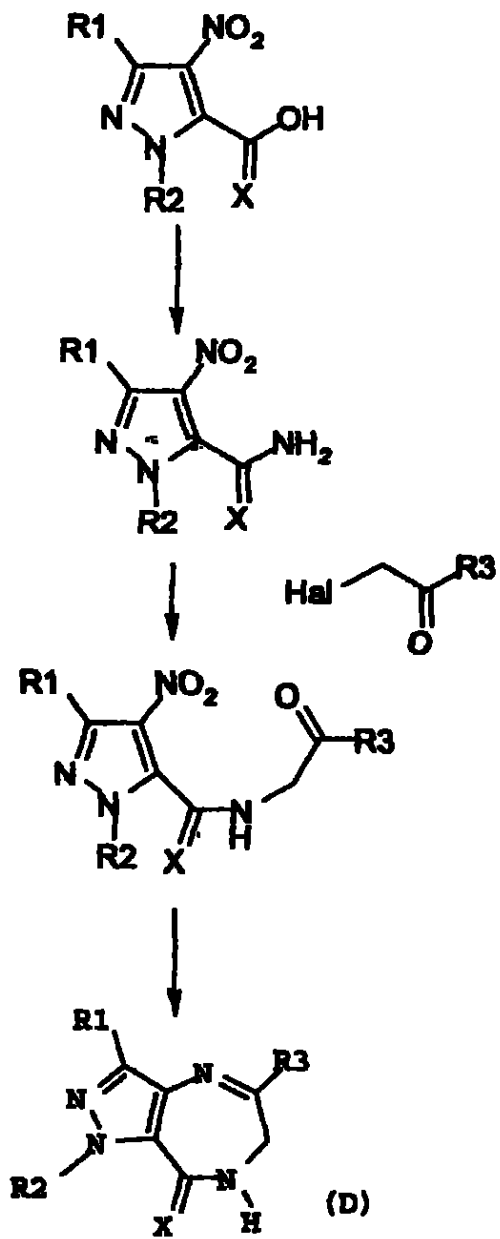
Esquema de reacción 4

Este es un método alternativo para sintetizar los compuestos de la fórmula general I en donde X es O o S y R_1 , R_2 y R_3 son lo definido anteriormente. Este método alternativo se ilustra en el esquema siguiente

Esquema de reacción 5

Éste es otro método para sintetizar compuestos de la fórmula general I en donde X es O o S Este método se ilustra en resumen 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 5



EJEMPLOS**EJEMPLO 1**

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

0,37 g (0,0138 mol) 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 dietil 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 (RT) y luego se evapora hasta secarse. El producto obtenido se aísla en la forma de un polvo de color naranja (compuesto A1) m = 3,1 g (100%)

MS (ES+), m/z = 185

R_f (CH₂Cl₂/acetona 90/10) = 0,91

Paso 2

0,98 g (14,8 mmol) de hidróxido de potasio se disuelve en 7,5 ml de agua y el medio de reacción se enfrió a 0°C. Se agregan 3,1 g (14,8 mmol) en porciones del compuesto A1 (ver el esquema 1) 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 3

Se usa el método M1 Se introducen 100 ml de H_2SO_4 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 (ver el esquema 1) (0,065 mol), luego se agregan 16,5 g (0,195 mol) de NaNO_3 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 agua Después de secar, se obtienen 4,25 g (33%) de un polvo blanco (compuesto A3)

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 ,

Una mezcla de 4,25 g del compuesto A3 (0,021 mol), 24 ml de etanol y 2,3 ml de H_2SO_4 en un matraz de base circular refluja durante 4,5 h. El medio de reacción se evapora y luego 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 para dar 4g (83%) de un polvo (compuesto A4)

MS (ES+), $m/z = 228$

Rf ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95/5) = 0,52

Paso 5

Se usa el método M5. 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 yodometano. El medio de reacción se calienta a 60°C durante 16,5 h. Después de filtrar el precipitado, el filtrado se recoge en dietiléter (100 ml) y esta fase orgánica se lava con agua, se seca sobre MgSO_4 , 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).

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

Se introducen 2,92 g (0,011 mol) del compuesto A5 (ver el esquema 1) 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

Se usa el método M8. Se disuelve 1 g (4 mmol) del compuesto A (ver el esquema 1) en una mezcla de 25,7 ml de THF y 1,4 ml de

835
842

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 diciclohexilcarbodiimida. 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 CH₂Cl₂, 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 Na₂SO₄, 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 (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

Se usa el método M11. SE introduce 1,3 g (3,7 mmol) del compuesto C (ver el esquema 1) 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 refluje 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 rojo 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 = $157,2^\circ\text{C}$

^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)

EJEMPLO 2

1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

($R_1 = \text{isopropilo}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = \text{fenilo}$)

Paso 9

Se disuelven 0,2 g (0,67 mmol) del compuesto D (ver el esquema 1) en 7 ml de tolueno sobre tamices, y se agrega 0,54 g (1,34 mmol) de reactivo de Lawesson, bajo nitrógeno. La mezcla se refluje 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 se deja que las dos fases se separen mediante reposo. 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 (80/20 de 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 $\approx 164^\circ\text{C}$

^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)

EJEMPLO 3

1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida

(R₁ = isopropilo, R₂ = etilo, R₃ = fenilo)

Paso 10

De acuerdo con M13, 1,83 g (5,86 mmol) de 1-etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona reaccionan con 0,18 g de 80% de hidruro de sodio en THF en reflujo durante 1 hora, y luego se agrega 0,44 ml de yoduro de metilo a temperatura ambiente. La mezcla se refluje durante 2 horas para dar 1,53 g (80%) del metilsulfanilo del tipo G esperado (ver el Esquema 1)

punto de fusión = 98°C

MS (ES+), m/z = 327

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

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

Paso 11

0,5 g (1,53 mmol) del metilsulfanilo G reacciona con 0,12 g (2 eq.) de cianamida para dar 0,396 g (81%) del producto del tipo F esperado (ver el Esquema 1)

punto de fusión = 222°C

MS (ES+), m/z = 321

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

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

EJEMPLO 4

1-Etil-3,5-difenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
(R₁ = fenilo, R₂ = etilo, R₃ = fenilo)

Paso 15

35,75 g (0,15 mol) del compuesto K (ver el esquema 2) en 35 ml de metanol se introducen en un matraz de base circular, luego se agrega una solución de 9,24 g (0,231 mol) de hidróxido de sodio en 140 ml de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente toda la noche. Después de la evaporación, el residuo se recoge en etanol y luego se filtra y se seca para dar 26,7 g (87%) de un polvo beige (compuesto L, ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 203,9

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

4,7 ppm (1H, m), 7,2 ppm (1H, m), 7,3 ppm (2H, t), 7,75 ppm (2H, d), 12,2 ppm (1H, m)

Paso 16

1,5 g (8,7 mmol) de clorhidrato de 2-aminoacetofenona se disuelven en una mezcla de 50 ml de THF y 10 ml de DMF, luego

se agregan 1,22 ml (8,7 mmol) de trietilamina, 1,34 g (8,7 mmol) de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol y luego 1,77 g (8,7 mmol) del compuesto L (ver el esquema 2) y finalmente 1,37 g (8,7 mmol) de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. La mezcla se calienta a 60°C durante 24 h. El precipitado formado se filtra y el filtrado se recoge en agua. Después de la extracción con acetato de etilo, los extractos se lavan con agua y se secan sobre Na₂SO₄. La fase orgánica se evapora hasta secarse para dar 1,8 g de un polvo naranja. Este producto crudo se purifica usando el siguiente gradiente de elución desde CH₂Cl₂ hasta 95/5 CH₂Cl₂/metanol para dar 0,45 g (16%) de un polvo beige (compuesto M, ver el esquema 2).

MS (ES⁺), m/z = 303

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

4,15 ppm (2H, m), 7,3-7,55 ppm (6H, m), 8-8,1 ppm (4H, m), 8,3 ppm (1H, m), 14 ppm (1H, m)

Paso 17

De acuerdo con M5, 1,23 g (8,9 mmol) de K₂CO₃ se agregan, bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 2,7 g (8,9 mmol) del compuesto M (ver el esquema 2) en 30 ml de DMF anhidro, luego se agrega 0,71 ml (8,9 mmol) de yodoetano. El medio de reacción se calienta a 60°C toda la noche. El medio de reacción se extrae con éter dietílico y los extractos se

secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y luego se concentran para dar 3,6 g de un compuesto aceitoso

Este producto crudo se purifica usando el siguiente gradiente de elución desde CH_2Cl_2 hasta 98/2 de CH_2Cl_2 /acetona. El producto aceitoso así obtenido se cristaliza desde éter dietílico para dar 0,2 g (7%) de un polvo amarillo (compuesto (ver el esquema 2))

MS (ES+), $m/z = 331$

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

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

EJEMPLO 5

Etil 1-etil-8-oxo-5-fenil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo-[4,3-e][1,4]diazepin-3-carboxilato

(R_1 = carboxilato de etilo, R_2 = etilo, R_3 = fenilo)

Paso 5

20 g (94 mmol) de dietil 3,5-pirazoldicarboxilato (comercial) reaccionan con 8,3 ml (103 mmol) de yodoetano para dar 21,4 g (95%) de un pirazol O (ver el esquema 3)

R_f (95/5 de CH_2Cl_2 /MeOH) = 0,70

MS (ES+), $m/z = 240,8$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

7,25 ppm (1H, s), 4,6 ppm (2H, q), 4,25-4,4 ppm (14H, m), 1,4 ppm (3H, t), 1,3 ppm (6H, m)

Paso 18

21 g (87 mmol) del pirazol O (ver el esquema 3) reaccionan en condiciones en frío, en 100 ml de agua y 160 ml de THF con una solución de 3,84 g (96 mmol) de pelotillas de hidróxido de sodio en 100 ml de agua. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agita durante 2 horas. La mezcla luego se extrae con éter dietílico. La fase acuosa se acidifica con 36% de HCl bajando a pH = 2 y luego se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y luego se filtra y se concentra para dar 13,5 g (73%) del compuesto P (ver el esquema 3)

Rf (80/20 de CH₂Cl₂/MeOH) = 0,5

MS (ES+), m/z = 212,8

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

9,1-9,5 ppm (1H, m), 7,4 ppm (1H, s), 4,65 ppm (2H, q), 4,35 ppm (2H, q), 1,4 ppm (3H, t), 1,3 ppm (3H, t)

Paso 3

De acuerdo con M3, 6 g (28 mmol) del compuesto P (ver el esquema 3) reaccionaron con 19,75 g (84 mmol) de nitrato de cobre hemipentahidratado en una mezcla de anhídrido

trifluoroacético y cloroformo, para dar 6,9 g (95%) del compuesto Q (ver el esquema 3)

Rf (80/20 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ + 0,3% de HCOOH) = 0,46

MS (ES^-), m/z = 255,8

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

4,55 ppm (2H, q), 4,3 ppm (2H, q), 1,4 ppm (3H, t), 1,3 ppm (3H, t)

Paso 7

De acuerdo con M8, 3 g (11,7 mmol) del compuesto Q (ver el esquema 3) reaccionan con 2 g (11,7 mmol) de clorhidrato de 2-aminoacetofenona para dar 4,38 g del compuesto R (ver el esquema 3)

MS (ES^+), m/z = 372,8

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

7,9 ppm (3h, m) 7,5 ppm (1H, m) 7,45 ppm (2H, m), 4,9 ppm (2H, d) 4,3-4,5 ppm (4H, m), 1,45 ppm (3H, t), 1,35 ppm (3H, t)

Paso 8

De acuerdo con M11, 1 g (2,7 mmol) del compuesto R (ver el esquema 3) se refluje con 0,3 g (5,4 mmol) de hierro y 0,27 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol y agua para dar 0,1 g (12%) del compuesto D esperado (ver el esquema 3)

Rf (50/50 de ciclohexano/ EtOAc) = 0,19

SM (ES⁺), m/z = 327

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,55 ppm (1H, m) 8,05 ppm (2H, m), 7,55 ppm (3H, m), 4,55 ppm (2H, q), 4,3 ppm (2H, q), 4,1 ppm (2H, d), 1,4 ppm (3H, t), 1,3 ppm (3H, t)

EJEMPLO 6

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

De acuerdo con M8, 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 1)

punto de fusión 131,5°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

De acuerdo con M11, 0,6 g (1,73 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) 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 1)

punto de fusión 178°C

MS (ES⁺), m/z = 299

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 7

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

De acuerdo con M8, 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 1)

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

Paso 8

De acuerdo con M11, 0,475 g (1,2 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) 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 extraído (ver el esquema 1)

punto de fusión 223°C

MS (ES⁺), m/z = 348

¹H NMR (CDCl₃, 40 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 8

1-Etil-3-metil-5-naft-2-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo, R₂ = etilo, R₃ = naftilo)

Paso 7

De acuerdo con M8, 0,45 g (2,25 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico reacciona con 0,5 g clorhidrato de 2-amino-1-naft-2-il-etanona para dar 0,588 g (75%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

R_f (5/5 de ciclohexano/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)

Paso 8

0,58 g (1,58 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje con 0,948 g de hierro 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 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 9

5-(3-Clorotien-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

De acuerdo con M8, 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)etanona para dar

0,32 g (76%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1) en donde R_1 , R_2 y R_3 son lo definido en este ejemplo

R_f (5/5 de ciclohexano/EtOAc) = 0,53

^1H NMR ($CDCl_3$, 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

De acuerdo con M11, 0,31 g (0,87 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) 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 1)

punto de fusión 213°C

MS (ES^+), m/z = 309

^1H NMR ($CDCl_3$, 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 10

Metil3-(1-etil-3-metil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)propanoato

(R_1 = metilo, R_2 = etilo, R_3 = propanoato de metilo)

Paso 7

De acuerdo con M8, 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 1)

Rf (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

De acuerdo con M11, 0,6 g (1,83 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) 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 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)

EJEMPLO 11

5-(4-Clorofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

R_1 = metilo, R_2 = etilo, R_3 = 4-clorofenilo

Paso 7

De acuerdo con M8, 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 1) en donde R_1 , R_2 y R_3 son lo definido en este ejemplo R_f (5/5 de ciclohexano/EtOAc) = 0,55

^1H NMR (CDCl_3 , 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

De acuerdo con M11, 0,45 g (1,28 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) 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 1)

punto de fusión 215°C

MS (ES^+), m/z = 303

^1H NMR (CDCl_3 , 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)

EJEMPLO 12

5-(4-Aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R_1 = metilo, R_2 = etilo, R_3 = 4-aminofenilo)

Paso 7

De acuerdo con M8, 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 1)

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

De acuerdo con M11, 0,38 g (1,05 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) 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 1)

punto de fusión 212°C

MS (ES⁺), m/z = 284

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

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 13

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

De acuerdo con M8, 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 1)

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

De acuerdo con M11, 0,16 g (0,48 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) 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 1)

punto de fusión 174°C

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 14

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

De acuerdo con M8, 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 1)

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

De acuerdo con M11, 0,16 g (0,4 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje con 0,24 g de hierro y 0,04 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,06 g (43%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

punto de fusión 173°C

MS (ES⁺), m/z = 348

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

~~876~~

861

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 15

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

De acuerdo con M8, 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 1)

R_f (90/10 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,7

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,0 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)

Paso 8

De acuerdo con M11, 0,138 g (0,42 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) 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 1)



8/5
862

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)

EJEMPLO 16

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

6,3 g (33,8 mmol) de un pirazol del tipo A4 (ver el esquema 1) y 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 (comercial) para dar 3,44 g (31%) de un pirazol A5 (ver el esquema 1)

R_f (95/5 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,47

¹H NMR (CDCl₃, 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

1,1 g (3,4 mmol) del pirazol A5 (ver el esquema 1) 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 1)

Rf (80/20 de CH₂Cl₂/MeOH) = 0,26

¹H NMR (CDCl₃, 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

De acuerdo con M8, 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 1)

Rf (90/10 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,51

¹H NMR (CDCl₃, 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)

Paso 8

De acuerdo con M11, 1,4 g (3 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) 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 1)

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 17

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

0,2 g (0,74 mmol) de una pirazolodiazepina del tipo D (ver el esquema 1), 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 1)

punto de fusión 203,5°C

MS (ES⁺), m/z = 285

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

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 18

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

De acuerdo con M8, 0,5 g (2,51 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico reacciona con 0,51 g (2,51 mmol) de clorhidrato de 2-amino-3'-metoxiacetofenona (Patent, Brachwitz, Werner, DD65929, 1967) para dar 0,8 g (92%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

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

De acuerdo con M11, 0,792 g (2,29 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) 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 1)

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)

879
868

EJEMPLO 19

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

De acuerdo con M8, 1,11 g (5,56 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico reacciona con 0,5 g de clorhidrato de 2-amino-2'-nitroacetofenona para dar 0,246 g (44%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

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)

Paso 8

De acuerdo con M11, 0,237 g (0,66 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) 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 1)

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 20

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

De acuerdo con M8, 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 (J Org Chem, 37, 2494-2496, 1972) para dar 0,197 g (47%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

R_f (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) = 0,8

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,0 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

De acuerdo con M11, 0,19 g (0,55 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) 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 1)

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 21

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)

Paso 3

De acuerdo con M1, 9 g (46 mmol) de etil 5-terc-butil-2H-pirazol-3-carboxilato y 11,61 g de NaNO₃ reaccionan en 90 ml de H₂SO₄ concentrado para dar 4,5 g (41%, polvo blanco) de un compuesto del tipo A4 (ver el esquema 1)

MDS (ES⁻), m/z = 240

R_f (CH₂Cl₂/acetona 90/10) = 0,54

Paso 5

De acuerdo con M5, 4,8 g (19,8 mmol) del compuesto A7 (ver el esquema 1) reaccionan con 1,74 ml (22 mmol) de yodometano para dar 4 g de un compuesto del tipo A5 (ver el Esquema 1) (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 (ver el esquema 1) reaccionan con 0,89 g (22 mmol) de hidróxido de sodio disuelto en una mezcla de etanol/agua para dar 3,2 g de un compuesto del tipo A (ver el esquema 1) (polvo blanco, 89%)

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

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

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

Paso 7

De acuerdo con M8, 1 g (4,1 mmol) del compuesto A (ver el esquema 1) reacciona con 0,7 g de clorhidrato de 2-aminoacetofenona para dar 1,3 g (88%) de un compuesto del tipo C (ver el esquema 1)

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

^1H NMR (CDCl_3 , 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

De acuerdo con M11, 1,3 g (3,6 mmol) del compuesto C (ver el esquema 1) 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 (18%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

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)

EJEMPLO 22

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

0,57 g (2 mmol) de 3-metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona se refluje en tolueno con 1,6 g (4 mmol) del reactivo de Lawesson para dar 0,58 g (97%) de un compuesto del tipo E (ver el esquema 1)

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 23

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

De acuerdo con M8, 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 de 2-amino-4'-metilacetofenona para dar 0,5 g (98%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

R_f (CH₂Cl₂/MeOH 90/10) = 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)

Paso 8

De acuerdo con M11, 0,5 g (1,51 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje con 0,94 g de hierro y 0107 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,15 g (34%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

punto de fusión 185°C

MS (ES⁺), m/z = 283

¹H NMR (CDCl₃, 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 24

5-(3-Aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo, R = metilo, R₂ = etilo, R₃ = 3-aminofenilo)

Paso 7

De acuerdo con M8, 0,92 g (4,62 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico reacciona con 1 g de clorhidrato de 2-amino-3'-nitroacetofenona para dar 1,3 g (78%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

Rf (CH₂Cl₂/MeOH 90/10) = 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

De acuerdo con M11, 1,3 g (3,6 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) 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 1)

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)

EJEMPLO 25

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)

Paso 9

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)

~~287~~

874

EJEMPLO 26

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

De acuerdo con M8, 1,2 g (4,9 mmol) de ácido 5-terc-butil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico reacciona con 1,06 g de clorhidrato de 2-amino-4'-nitroacetofenona para dar 1,15 g (58%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES-), m/z = 402

¹H NMR (CDCl₃, 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

De acuerdo con M11, 1,15 g (2,8 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) 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 (ver el esquema 1)

MS (ES+) m/z = 326

punto de fusión 189°C

¹H NMR (CDCl₃, 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 27

5-(4-Aminofenil)-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = isopropilo, R₂ = etilo, R₃ = 4-aminofenilo)

Paso 7

De acuerdo con M8, 1,3 g (4,9 mmol) de ácido 2-etil-5-isopropil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico reacciona con 1,23 g de clorhidrato de 2-amino-4'-nitro-acetofenona para dar 2 g (90%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES-), m/z = 388

¹H NMR (CDCl₃, 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

De acuerdo con M11, 2 g (5,1 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) 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 (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 312

punto de fusión 191°C

¹H NMR (CDCl₃, 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 28

1-Etil-5-(4-hiroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo, R₂ = etilo, R₃ = 4-hidroxifenilo)

17 ml de una solución molar de BBr₃ 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. La mezcla resultante se refluje durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el medio de reacción se neutraliza con una solución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se seca y se evapora. El producto se purifica mediante cromatografía rápida (gradiente CH₂Cl₂, 90/10 de CH₂Cl₂/acetona, 80/20 de CH₂Cl₂/acetona). La evaporación del solvente da 0,103 g del compuesto D en la forma de un polvo beige (54%).

R_f (90/10 de CH₂Cl₂/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

890

877

EJEMPLO 29

5-(4-Aminofenil)-3-metil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo R₂ = propilo, R₃ = 4-aminofenilo)

Paso 7

De acuerdo con M8, 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 una amida del tipo C (ver el esquema 1)

R_f (5/5 de ciclohexano/acetato de etilo) = 0,5

¹H NMR (CDCl₃, 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

De acuerdo con M11, 2,5 g (6,7 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje 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 (ver el esquema 1)

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)

EJEMPLO 30

3-Metil-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R_1 = metilo, R_2 = 2,2,2-trifluoroetilo, R_3 = fenilo)

Paso 7

De acuerdo con M8, 0,8 g (3,2 mmol) de ácido 5-metil-4-nitro-(2,2,2-trifluoroetil)-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 1,54 g (3,2 mmol) de clorhidrato de 2-aminoacetofenona para dar 0,14 g (12%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

R_f (5/5 de ciclohexano/acetato de etilo) = 0,76

MS (ES+), m/z = 371

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

8,5 ppm (1H, s), 8,0 ppm (2H, d), 7,7 ppm (1H, m), 7,55 ppm (2H, m), 5,2 ppm (2H, m), 5,0 ppm (2H, d), 2,6 ppm (3H, s)

Paso 8

892
879

De acuerdo con M11, 0,14 g (0,38 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje con 0,23 g de hierro y 0,046 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,1 g (80,5%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 323

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

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

EJEMPLO 31

5-Ciclohexil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R_1 = metilo, R_2 = etilo, R_3 = ciclohexilo)

Síntesis de la α -amino cetona

De acuerdo con M6, 2,7 g (13,2 mmol) de 2-bromo-1-ciclohexiletanona (Tetrahedron, 48, 1, 67-78, 1992) se mezclan con 1,92 g (13,7 mmol) de hexametilentetramina en 20 ml de cloroformo. La mezcla se calienta a 48°C durante 4 horas y luego se evapora hasta secarse. El residuo se recoge en 20 ml de etanol y 9 ml de 36% de ácido clorhídrico. Después de dejarla toda al noche a temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra. El filtrado se evapora hasta secarse para dar un aceite que se cristaliza desde éter dietílico. Después de la filtración y el secado, se obtienen 2,08 g (80%) de clorhidrato de 2-amino-1-ciclohexiletanona en la forma de un a pasta.

MS (ES+), $m/z = 141$

Rf (80/20 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) 0,31

Paso 7

De acuerdo con M8, 1,8 g (8,9 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 1,6 g (8,9 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-ciclohexiletanona para dar 1,15 g (40%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

Rf (5/5 de ciclohexano/acetato de etilo) = 0,48

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

7,6 ppm (1H, bs), 4,4 ppm (2H, d), 4,3 ppm (2H, q), 2,5 ppm (3H, s), 2,4 ppm (1H, m), 2,0 a 1,3 ppm (13H, m)

Paso 8

De acuerdo con M11, 0,65 g (2 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje con 1,2 g de hierro y 0,2 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,35 g (64%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

punto de fusión 50°C

MS (ES+), $m/z = 275$

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

6,6 ppm (1H, t), 4,6 ppm (2H, q), 3,6 ppm (2H, d), 2,5 ppm (1H, td), 2,4 ppm (3H, s), 1,9 a 1,3 ppm (10H, m), 1,5 ppm (3H, t)

EJEMPLO 32

1-Etil-3-metil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo, R₂ = etilo, R₃ = 4-piridilo)

Paso 7

De acuerdo con M8, 1,24 g (6,2 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 1,3 g (6,2 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-pirid-4-il-etanona (J Med Chem , 38, 17, 3342-3350, 1995, J Amer Chem Soc , 67, 1468-1472, 1945) para dar 0,77 g (39%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

R_f (80/20 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,39

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

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

Paso 8

De acuerdo con M11, 0,76 g (2,4 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje con 0,43 g de hierro y 0,24 ml de 36%

de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,1 g (15%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

punto de fusión 148°C

MS (ES+), m/z = 270

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

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

EJEMPLO 33

5-terc-Butil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo, R₂ = etilo, R₃ = terc-butilo)

Paso 7

De acuerdo con M8, 0,66 g (3,3 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,5 g (3,3 mmol) de clorhidrato de 2-amino-3,3-dimetil-butan-2-ona (J Org Chem, 53, 5, 1113-1114, 1988) para dar 0,72 g (73,5%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

Rf (90/10 de CH₂Cl₂/MeOH) = 0,88

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

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

Paso 8

296
883

De acuerdo con M11, 0,71 g (2,4 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje con 1,43 g de hierro y 0,24 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar 0,27 g (46%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

punto de fusión 120°C

MS (ES+), m/z = 249

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

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

EJEMPLO 34

3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = butilo, R₂ = etilo, R₃ = fenilo)

Paso 7

De acuerdo con M8, 1 g (4,1 mmol) de ácido 5-butil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,7 g (4,1 mmol) de clorhidrato de 2-aminoacetofenona para dar 1,25 g (86%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 359

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

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

Paso 8

De acuerdo con M11, 1,25 g (3,5 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje con 2,1 g de hierro y 0,5 ml de 36% de HCl en una mezcla de etanol/agua para dar el producto D esperado (ver el esquema 1)

punto de fusión 105,4°C

MS (ES+), m/z = 311

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

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

,

EJEMPLO 35

5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = isopropilo, R₂ = etilo, R₃ = terc-butilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,4 g (1,76 mmol) de ácido 2-etil-5-isopropil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,266 g (1,76 mmol) de clorhidrato de 1-amino-3,3-dimetilbutan-2-ona (J Org Chem, 53, 5, 1113-1114, 1988) para dar 0,38 g (67%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 325

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,38 g (1,17 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 1,32 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,32 g (68%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), $m/z = 277$

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

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

EJEMPLO 36

1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R_1 = isopropilo, R_2 = etilo, R_3 = p-tolilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,4 g (1,76 mmol) de ácido 2-etil-5-isopropil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,327 g (1,76 mmol) de clorhidrato de 1-amino-1-p-toliletanona para dar 0,32 g (51%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

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

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

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

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,32 g (1,17 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 1,01 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,13 g (47%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 311

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

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

EJEMPLO 37

4-(1-Etil-3-isopropil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo

(R₁ = isopropilo, R₂ = etilo, R₃ = 4-cianofenilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,4 g (1,76 mmol) de ácido 2-etil-5-isopropil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,346 g (1,76 mmol) de clorhidrato de 4-(2-aminoetanoil)benzonitrilo (Yakugaku Zasshi, 72, 305-307,

1952) para dar 0,27 g (41%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES-), m/z = 368

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

8,1 ppm (2H, d), 7,8 ppm (2H, d), 7,75 ppm (1H, bs), 5,0 ppm (2H, d), 4,3 ppm (2H, m), 3,5 ppm (1H, m), 1,5 ppm (3H, m), 1,3 ppm (6H, m)

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,27 g (0,7 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 0,82 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,077 g (33%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 322

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,3 ppm (1H, t), 8,2 ppm (2H, m), 8,0 ppm (2H, m), 4,45 ppm (2H, q), 4,05 ppm (2H, m), 3,2 ppm (1H, m), 1,4 ppm (3H, t), 1,3 ppm (6H, d)

EJEMPLO 38

1-Etil-3-isopropil-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

R_1 = isopropilo, R_2 = etilo, R_4 = 4-(1-pirrolidil)fenilo

Síntesis de la α -amino cetona B con $R_3 = 4$ -(1-pirrolidinil)fenilo

De acuerdo con M6, 16,1 g (60 mmol) de 2-bromo-1-(4-(1-pirrolidinil)fenil)etanona se mezclan con 8,75 g (62,4 mmol) de hexametilentetramina en 240 ml de cloroformo. La mezcla se calienta a 48°C durante 4 horas y luego se filtra a temperatura ambiente. El precipitado se recoge en 88 ml de etanol y 44 ml de 36% de ácido clorhídrico. Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, el medio de reacción se filtra. El filtrado se evapora hasta secarse para dar un aceite que se cristaliza desde etanol. Después de la filtración, el lavado del precipitado con 20 ml de agua y el secado, se obtienen 6,3 g (43%) de clorhidrato de 2-amino-1-(4-(1-pirrolidin)fenil)-etanona en la forma de un polvo beige que contiene 3% en peso de NH_4Cl .

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,1 ppm (3H, s), 7,65 ppm (2H, d), 6,45 ppm (2H, d), 4,2 ppm (2H, m), 3,2 ppm (4H, m), 1,8 ppm (4H, t)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,4 g (1,76 mmol) de ácido 2-etil-5-isopropil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,437 g (1,76 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(4-(1-pirrolidin)fenil)-etanona (97%) para dar 0,36 g (49%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 414

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,36 g (0,87 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 0,98 g (5 eq) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,143 g (45%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 366

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,2 ppm (1H, t), 7,9 ppm (2H, d), 6,6 ppm (2H, d), 4,4 ppm (2H, q), 3,95 ppm (2H, d), 3,3 ppm (4H, m), 3,2 ppm (1H, m), 2 ppm (4H, m), 1,35 ppm (3H, t), 1,3 ppm (6H, d)

EJEMPLO 39

5-(2,4-Dimetoxifenil)-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 = 2,4-dimetoxifenilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,4 g (1,76 mmol) de ácido 2-etil-5-isopropil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,408 g (1,76 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(2,4-dimetoxifenil)-etanona para dar 0,47 g (66%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 40

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,47 g (1,16 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 1,31 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,152 g (37%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 357

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,3 ppm (1H, t), 7,6 ppm (1H, d), 6,7 ppm (2H, m), 4,45 ppm (2H, q), 3,9 ppm (3H, s), 3,85 ppm (2H, d), 3,8 ppm (3H, s), 3,2 ppm (1H, m), 1,4 ppm (3H, t), 1,2 ppm (6H, d)

EJEMPLO 40

5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = isopropilo, R₂ = propilo, R₃ = terc-butilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,425 g (1,76 mmol) de ácido 5-isopropil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,267 g (1,76 mmol) de clorhidrato de 1-amino-3,3-dimetilbutan-2-ona (J Org Chem, 53, 5, 1113-1114, 1988) para dar 0,43 g (72%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 33

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,43 g (1,27 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 1,43 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,236 g (64%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 291

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,25 ppm (1H, bs), 4,4 ppm (2H, bs), 3,6 ppm (2H, s), 3,2 ppm (1H, m), 1,8 ppm (2H, m), 1,3 ppm (6H, d), 1,25 ppm (9H, s)
0,85 ppm (3H, t)

EJEMPLO 41

3-Isopropil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = isopropilo, R₂ = propilo, R₃ = p-tolilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,425 g (1,76 mmol) de ácido 5-isopropil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,327 g (1,76 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-p-toliletanona para dar 0,37 g (57%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 373

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,37 g (1 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 1,12 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,176 g (55%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 325

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,1 ppm (1H, t), 7,7 ppm (1H, d), 7,1 ppm (2H, d), 4,25 ppm (2H, t), 3,8 ppm (2H, d), 3,1 ppm (1H, m), 2,2 ppm (3H, s), 1,6 ppm (2H, m), 1,1 ppm (6H, d), 0,7 ppm (3H, t)

EJEMPLO 42

4-(3-Isopropil-8-oxo-1-propil-1,6,7,8-tetrahidro-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo

(R_1 = isopropilo, R_2 = propilo R_3 = 4-cianofenilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,425 g (1,76 mmol) de ácido 5-isopropil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,346 g (1,76 mmol) de clorhidrato de 4-(2-aminoetanoil)benzonitrilo (Yakugaku Zasshi, 72, 305-307, 1952) para dar 0,32 g (48%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 384

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

8,1 ppm (2H, d), 7,85 ppm (2H, d), 7,7 ppm (1H, bs), 5,0 ppm (2H, d), 4,3 ppm (2H, m), 3,6 ppm (1H, m), 1,9 ppm (2H, m), 1,3 ppm (6H, d), 0,9 ppm (3H, m)

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,32 g (0,834 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 0,94 g de cloruro de estaño para dar 0,076 g (27%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 336

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,3 ppm (1H, bs), 8,15 ppm (2H, m), 8,0 ppm (2H, m), 4,4 ppm (2H, q), 4,05 ppm (2H, m), 3,2 ppm (1H, m), 1,8 ppm (2H, m), 1,3 ppm (6H, d), 0,9 ppm (3H, t)

EJEMPLO 43

5-(4,2-Dimetoxifenil)-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = isopropilo, R₂ = propilo, R₃ = 2,4-dimetoxifenilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,425 g (1,76 mmol) de ácido 5-isopropil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,407 g (1,76 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(2,4-dimetoxi-fenil)etanona para dar 0,54 g (73%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), $m/z = 41$

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,54 g (1,29 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 1,46 g (5 eq) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,246 g (51%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), $m/z = 371$

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

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

EJEMPLO 44

3,5-Di-terc-butil-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

($R_1 = \text{terc-butilo}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = \text{terc-butilo}$)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,425 g (1,76 mmol) de ácido 5-terc-butil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,267 g (1,76 mmol) de clorhidrato de 1-amino-3,3-

dimetilbutan-2-ona para dar 0,37 g (62%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 339

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,37 g (1,09 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 1,23 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,17 g (54%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 291

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,2 ppm (1H, t), 4,4 ppm (2H, q), 3,5 ppm (2H, d), 1,35 ppm (9H, s), 1,3 ppm (3H, t) 1,2 ppm (9H, s)

EJEMPLO 45

3-terc-Butil-1-etil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = terc-butilo, R₂ = etilo, R₃ = p-tolilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,425 g (1,76 mmol) de ácido 5-terc-butil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,327 g (1,76 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-p-toliletanona para dar 0,39 g (60%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 373

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,39 g (1,05 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 1,18 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 1,181 g (53%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 325

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,25 ppm (1H, t), 7,9 ppm (2H, d), 7,3 ppm (2H, d), 4,4 ppm (2H, q), 4,0 ppm (2H, d), 2,35 ppm (3H, s), 1,4 ppm (9H, s), 1,35 ppm (3H, t)

EJEMPLO 46

4-(3-terc-Butil-1-etil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo

(R_1 = terc-butilo, R_2 = etilo R_3 = 4-cianofenilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,425 g (1,76 mmol) de ácido 5-terc-butil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,346 g (1,76 mmol) de 4-(2-aminoetanoil)benzonitrilo (Yakugaku Zasshi, 72, 305-307, 1952) para dar 0,33 g (49%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 384

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

8,1 ppm (2H, d), 7,8 ppm (2H, d), 5,0 ppm (2H, d), 4,3 ppm (2H, m), 1,5 a 1,4 ppm (12H, m)

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,33 g (0,86 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 0,97 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,091 g (32%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 336

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,3 ppm (1H, t), 8,2 ppm (2H, d), 8,0 ppm (2H, d), 4,45 ppm (2H, m), 4,0 ppm (2H, d), 1,4 ppm (9H, s), 1,35 ppm (3H, t)

EJEMPLO 47

3-terc-Butil-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R_1 = terc-butilo R_2 = etilo, R_3 = 2,4-dimetoxifenilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,425 g (1,76 mmol) de ácido 5-terc-butil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,407 g (1,76 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(2,4-dimetoxi-fenil)etanona (J Chem Res Miniprint, 7, 1581-1597, 1989) para dar 0,56 g (76%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 419

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,56 g (1,34 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 1,51 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,112 g (23%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 371

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,2 ppm (1H, t), 7,4 ppm (1H, d), 6,5 ppm (2H, m), 4,3 ppm (2H, m), 3,75 ppm (3H, s), 3,65 ppm (5H, bs), 1,2 ppm (9H, s), 1,15 ppm (3H, t)

EJEMPLO 48

3,5-Di-terc-butil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R_1 = terc-butilo, R_2 = propilo, R_3 = terc-butilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,449 g (1,76 mmol) de ácido 5-terc-butil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,267 g (1,76 mmol) de clorhidrato de 1-amino-3,3-dimetilbutan-2-ona (J Org Chem, 53, 5, 1113-1114, 1988) para dar 0,42 g (68%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

899

MS (ES+), m/z = 353

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,42 g (1,2 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 1,34 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,154 g (42%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 305

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

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

EJEMPLO 49

3-terc-Butil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = terc-butilo, R₂ = propilo, R₃ = p-tolilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,449 g (1,76 mmol) de ácido 5-terc-butil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,327 g (1,76 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-p-toliletanona para dar 0,43 g (63%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

~~2/3~~
900

MS (ES+), m/z = 387

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,43 g (1,11 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 1,26 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,163 g (43%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 339

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

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

EJEMPLO 50

4-(3-terc-Butil-8-oxo-1-propil-1,6,7,8-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo

(R₁ = terc-butilo, R₂ = propilo, R₃ = 4-cianofenilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,449 g (1,76 mmol) de ácido 5-terc-butil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,346 g (1,76 mmol) de clorhidrato de 4-(2-aminoetanoil)benzonitrilo (Ykagaku Zasshi, 72, 305-307, 1952) para dar 0,36 g (51%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 396

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,36 g (0,9 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 1,02 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,116 g (37%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 350

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,35 ppm (1H, t) 8,2 ppm (2H, m) 8,0 ppm (2H, m), 4,4 ppm (2H, t), 4,0 ppm (2H, d), 1,8 ppm (2H, m), 1,4 ppm (9H, s), 0,85 ppm (3H, t)

EJEMPLO 51

3-terc-Butil-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R_1 = terc-butilo, R_2 = propilo, R_3 = 2,4-dimetoxifenilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,449 g (1,76 mmol) de Ácido 5-terc-butil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,407 g (1,76 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(2,4-dimetoxi-fenil)etanona (J Chem Res Miniprint, 7, 1581-1597, 1989) para dar 0,59 g (77%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 433

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,59 g (1,36 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 1,54 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,184 g (35%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 385

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,4 ppm (1H, t), 7,55 ppm (1H, m), 6,6 ppm (2H, m), 4,35 ppm (2H, q), 3,9 ppm (3H, s), 3,8 ppm (5H, m), 1,8 ppm (2H, m), 1,35 ppm (9H, s), 0,8 (3H, t)

EJEMPLO 52

3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

(R₁ = butilo, R₂ = etilo, R₃ = fenilo)

Paso 9

0,65 g (2 mmol) de 3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona reacciona con 1,77 g (4 mmol) de reactivo de Lawesson y se refluje en tolueno toda la noche para dar 0,4 g (60%) de la tiolactama de tipo E deseada (ver el Esquema 1)

Rf (95/5 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,65

punto de fusión 151,5°C

MS (ES+), m/z = 327

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

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

EJEMPLO 53

1-Etil-3-metil-5-pirid-3-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo, R₂ = etilo, R₃ = 3-piridilo)

Paso 7

De acuerdo con M8, 1,9 g (9,5 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 2 g (9,5 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-pirid-3-iletanona (Chem Pharm Bull, 32, 7, 2536-2553, 1984, J Amer Chem Soc, 67, 1468-1472, 1945) para dar 2,2 g (73%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

Rf (90/10 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,27

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

9,55 ppm (1H, t), 9,2 ppm (1H, s), 8,8 ppm (1H, d), 7,95 ppm (2H, m), 5,0 ppm (2H, d), 4,2 ppm (2H, q), 2,4 ppm (3H, s), 1,4 ppm (3H, t)

4/2

904

Paso 8

De acuerdo con M12, 1,1 g (3,47 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 3,9 g (5 eq) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,26 g (28%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

punto de fusión 178°C

MS (ES+), m/z = 270

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

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

EJEMPLO 54

1-Etil-3-metil-5-pirid-2-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo, R₂ = etilo R₃ = 2-piridilo)

Paso 7

De acuerdo con M8, 1,9 g (9,5 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 2 g (9,5 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-pirid-2-iletanona (J Amer Chem Soc , 67, 1468-1472, 1945, J Chem Soc , 753, 1938) para dar 2,2 g (73%) de una amida del tipo C (ver el esquema 1)

R_f (90/10 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,38

MMS (ES+), $m/z = 318$

1

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

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

Paso 8

De acuerdo con M12, 1,1 g (3,47 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 3,9 g (5 eq) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,19 g (20%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

punto de fusión 153°C

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

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

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

EJEMPLO 55

1-Etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida

($R_1 = \text{metilo}$, $R_2 = \text{etilo}$, $R_3 = \text{fenilo}$)

Paso 10

*19
906

De acuerdo con M13, 2 g (7 mmol) de 1-etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona reaccionan con 0,21 g de 80% de hidruro de sodio en THF en reflujo durante 1 hora, luego se agrega 0,52 ml de yoduro de metilo, a temperatura ambiente. La mezcla se refluje durante 2 horas para dar 2,1 g (10%) del metilsulfanilo G esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 299

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

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

Paso 11

0,5 g (1,67 mmol) del metilsulfanilo G reacciona con 0,14 g (2 eq) de cianamida para dar 0,29 g (60%) del producto F deseado (ver el esquema 1)

Rf (95/5 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) = 0,32

punto de fusión = 280°C

MS (ES+), m/z = 293

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

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

9/20
907

EJEMPLO 56

N-[4-(1-Etil-3-metil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]-(fenilsulfonil)bencensulfonamida
(R₁ = metilo, R₂ = etilo, R₃ = 4-N-(fenilsulfonil)bencensulfonamidofenilo)

0,2 g (0,7 mmol) de 5-(4-aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona, se introduce en un matraz de base circular y se agregan 10 ml de acetonitrilo, luego 0,158 g (1,41 mmol) de 1,4-diazabicyclo[2 2 2]octano, y 0,116 ml (0,91 mmol) de cloruro de bencensulfonilo. La mezcla de la reacción se agita toda la noche a temperatura ambiente y luego se evapora hasta secarse para dar 0,54 g de un compuesto aceitoso. El producto crudo se purifica mediante cromatografía rápida usando el siguiente gradiente de elución desde CH₂Cl₂ hasta 98/2 de CH₂Cl₂/metanol. Después de la evaporación y la cristalización desde metanol, se obtienen 0,19 g (48%) de un polvo amarillo. MS (ES+), m/z = 564.

punto de fusión = >230°C

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1,5 ppm (3H, t), 2,4 ppm (3H, s), 4,1 ppm (2H, m), 4,55 ppm (2H, q), 6,25 ppm (1H, m), 7,1 ppm (2H, m), 7,6 ppm (4H, m), 7,7 ppm (2H, m), 7,85 ppm (6H, m)

EJEMPLO 37

3-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-iliden-cianamida

(R₁ = terc-butilo, R₂ = etilo, R₃ = fenilo)

Paso 10

De acuerdo con M13, 1,65 g (5,05 mmol) de 3-terc-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona reaccionan con 0,15 g de 80% de hidruro de sodio en THF en reflujo durante 1 hora, luego se agrega 0,38 ml de yoduro de metilo, a temperatura ambiente. La mezcla se refluje durante 2 horas para dar 1,55 g (90%) del metilsulfanilo G esperado (ver el esquema 1)

Paso 11

0,5 g (1,47 mmol) del metilsulfanilo G reacciona con 0,12 g (2 eq) de cianamida para dar 0,185 g (36%) del producto de tipo F esperado (ver el esquema 1)

R_f (95/5 de CH₂Cl₂/metanol) = 0,57

punto de fusión = 250°C

MS (ES+), m/z = 335

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

9,5 ppm (1H, s), 8,1 ppm (2H, d), 7,5 ppm (3H, d), 4,5 ppm (2H, q), 4,2 ppm (2H, bs), 1,4 ppm (6H, s), 1,35 ppm (3H, m)

EJEMPLO 58

1-Ciclopropilmetil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo, R₂ = ciclopropilmetilo, R₃ = fenilo)

Paso 5,

De acuerdo con M5, 1,9 g (9,5 mmol) de etil-3-metil-4-nitro-1H-5-pirazolcarboxilato (comercial), reaccionan con 5 g (37 mmol) de (bromometil)ciclopropano (comercial) en la presencia de 1,43 g (9,5 mmol) de yoduro de sodio para dar 1,14 g (48%) de un pirazol A5 (ver el esquema 1)

R_f (80/20 de ciclohexano/EtOAc) = 0,47

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

4,45 ppm (2H, q) 4,05 ppm (2H, d), 2,5 ppm (3H, s), 1,4 ppm (3H, t), 1,3 ppm (1H, m), 0,6 ppm (2H, m), 0,4 ppm (2H, m)

Paso 6

1,14 g (4,5 mmol) del pirazol A5 (ver el esquema 1) reacciona con 0,27 g (6,75 mmol) de hidróxido de sodio en una mezcla de metanol y agua para dar 0,93 g (91%) de un pirazol del tipo A (ver el esquema 1)

MS (ES-), m/z = 224

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,5 g (2,22 mmol) de ácido 2-(ciclopropilmetil)-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,38 g (2,22 mmol) de clorhidrato de 2-aminoacetofenona para dar 1 g del compuesto C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 343

Paso 8

De acuerdo con M12, 1 g (2,9 mmol) del compuesto C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 2,5 g (11 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,17 g (27%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

Rf (90/10 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,42

MS (ES+), m/z = 295

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7,95 ppm (1H, m) 7,5 ppm (3H, m) 6,15 ppm (1H, t) 4,4 ppm (2H, d) 4,1 ppm (2H, d) 2,45 ppm (3H, s) 1,45 ppm (1H, m) 0,5 ppm (2H, m) 0,45 ppm (2H, m)

EJEMPLO 59

1-Alil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo, R₂ = alilo R₃ = fenilo)



911

Paso 5

De acuerdo con M5, 2,5 g (12,5 mmol) de etil-3-metil-4-nitro-1H-5-pirazolcarboxilato (comercial), reaccionan con 1,09 ml (12,5 mmol) de bromuro de alilo (comercial) en la presencia de 0,38 g (12,5 mmol) de 80% de hidruro de sodio en 1,2-dimetoxietano para dar 0,35 g (12%) de un pirazol A5 (ver el esquema 1)

Rf (70/30 de ciclohexano/EtOAc) = 0,53

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

5,9-6,0 ppm (1H, m), 5,3 ppm (1H, d), 5,2 ppm (1H, d) 4,8 ppm (2H, d) 4,45 ppm (2H, q), 2,5 ppm (3H, s) 1,4 ppm (3H, t)

Paso 6

0,35 g (1,46 mmol) del pirazol A5 (ver el esquema 1) reacciona con 0,09 g (2,25 mmol) de hidróxido de sodio en una mezcla de metanol y agua para dar 0,071 g (23%) de un pirazol del tipo A (ver el esquema 1)

MS (ES-), m/z = 210

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,071 g (0,34 mmol) de ácido 2-alil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,058 g (0,34 mmol) de clorhidrato de 2-aminoacetofenona para dar 0,174 g del compuesto C (ver el esquema 1)

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,174 g (0,5 mmol) del compuesto C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 0,385 g (1,68 mmol) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,01 g (11%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

Rf (90/10 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,30

MS (ES+), m/z = 281

EJEMPLO 60

1-Etil-3-metil-5-(4-triflurometilfenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo R₂ = etilo R₃ = 4-triflurometilfenilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,33 g (1,67 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,4 g (1,67 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(4-trifluorometilfenil)etanona (J Amer Chem Soc , 75, 5884-5886, 1953 J Org Chem , 42, 5, 868-871, 197) para dar una amida cruda de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 383

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,64 g (1,67 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 1,9 g (5 eq) de

dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,153 g (27%) del producto de tipo D esperado (ver el esquema 1)

Rf (90/10 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,22

punto de fusión = 195°C

MS (ES+), m/z = 337

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

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

EJEMPLO 61

1-Etil-3-isopropil-5-(4-trifluorometilfenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = isopropilo, R₂ = etilo R₃ = 4-trifluorometilfenilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,38 g (1,67 mmol) de ácido 2-etil-5-isopropil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,4 g (1,67 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(4-trifluorometilfenil)etanona (J Amer Chem Soc , 75, 5884-5886, 1953, J Org Chem , 42, 5, 868-871, 197) para dar una amida cruda de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 411

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,69 g (1,67 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 1,9 g (5 eq) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,161 g (26,5%) del producto de tipo D esperado (ver el esquema 1)

Rf (90/10 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,28

punto de fusión = 133°C

MS (ES+), m/z = 364

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,3 ppm (1H, t) 8,2 ppm (2H, d), 7,9 ppm (2H, d), 4,4 ppm (2H, q), 4,0 ppm (2H, d), 3,3 ppm (1H, m) 1,4 a 1,3 ppm (9H, m)

EJEMPLO 62

1-Etil-3-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = terc-butilo, R₂ = etilo R₃ = 4-trifluorometilfenilo)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,4 g (1,67 mmol) de ácido 5-terc-butil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,4 g (1,67 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(4-trifluorometilfenil)etanona (J Amer Chem Soc, 75, 5884-5886, 1953 J Org Chem, 42, 5, 868-871, 197) para dar una amida cruda de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 425

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,712 g (1,67 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 1,9 g (5 eq) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,14 g (22%) del producto de tipo D esperado (ver el esquema 1)

Rf (90/10 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,33

punto de fusión = 144°C

MS (ES+), m/z = 379

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,3 ppm (1H, t), 8,2 ppm (2H, d), 7,9 ppm (2H, d), 4,4 ppm (2H, q), 4,1 ppm (2H, d), 1,4 ppm (9H, s), 1,35 ppm (3H, t)

EJEMPLO 63

1-Isopropil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

(R₁ = isopropilo, R₂ = propilo, R₃ = p-tolilo)

Paso 9

0,9 g (2,7 mmol) de 3-isopropil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona reacciona con 2,24 g (5,53 mmol) de reactivo de Lawesson y se refluje en tolueno toda la noche para dar 0,73 g (77%) de la tiolactama de tipo E (ver el esquema 1)

Rf (CH₂Cl₂) = 0,22

punto de fusión = 162,9°C

MS (ES+), m/z = 340,9

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

0,9 ppm (3H, t), 1,35 ppm (6H, m), 1,9 ppm (2H, m), 2,4 ppm (3H, s), 3,3 ppm (1H, m), 4,15 ppm (2H, m), 4,75 ppm (2H, m), 7,2 ppm (2H, d), 7,9 ppm (2H, d), 8,65 ppm (1H, m)

EJEMPLO 64

3,5-Di-terc-butil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R_1 = terc-butilo, R_2 = propilo, R_3 = terc-butilo)

Paso 9

1,5 g (4,9 mmol) de 3,5-di-terc-butil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona reacciona con 4 g (9,8 mmol) de reactivo de Lawesson y se refluje en tolueno toda la noche para dar 1,4 g (90%) de la tiolactama de tipo E (ver el esquema 1)

R_f (80/20 ciclohexano/EtOAc) = 0,54

punto de fusión = 205°C

MS (ES+), m/z = 321

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

9,0 ppm (1H, m), 4,7 ppm (2H, m), 1,9 ppm (2H, m), 1,4 ppm (9H, s), 1,25 ppm (9H, s), 0,9 ppm (3H, t)

EJEMPLO 65

5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

(R₁ = isopropilo, R₂ = propilo, R₃ = terc-butilo)

Paso 9

0,35 g (4,9 mmol) de 5-terc-butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona reacciona con 0,98 g (2,4 mmol) de reactivo de Lawesson y se refluje en tolueno toda la noche para dar 0,25 g (68%) de la tiolactama de tipo E (ver el esquema 1)

R_f (80/20 ciclohexano/EtOAc) = 0,67

punto de fusión = 165°C

MS (ES+), m/z = 307

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,8 ppm (1H, m), 4,7 ppm (2H, m), 3,75 ppm (2H, m), 3,2 ppm (1H, m), 1,9 ppm (2H, m), 1,3 ppm (6H, d), 1,25 ppm (9H, s), 0,9 ppm (3H, t)

EJEMPLO 66

1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

(R₁ = isopropil, R₂ = etilo, R₃ = p-tolilo)

Paso 9

0,62 g (2 mmol) de 1-etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona reacciona con 1,62 g (4 mmol) de reactivo de Lawesson y se refluje en tolueno toda la noche para dar 0,567 g (87%) de la tiolactama de tipo E (ver el esquema 1)

R_f (98/2 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,46

punto de fusión = 178°C

MS (ES+), m/z = 327

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,5 ppm (1H, bs) 7,8 ppm (2H, d), 7,15 ppm (2H, d), 4,75 ppm (2H, q) 4,1 ppm (2H, bs), 3,2 ppm (1H, m), 2,3 ppm (3H, s), 1,4 ppm (3H, t), 1,3 ppm (6H, d)

EJEMPLO 67

5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = isopropilo, R₂ = etilo, R₃ = terc-butilo)

Paso 9

0,4 g (1,45 mmol) de 5-terc-butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona reacciona con 1,17 g (2,9 mmol) de reactivo de Lawesson y se refluje en tolueno toda la noche para dar 0,193 g (46%) de la tiolactama de tipo E (ver el esquema 1)

175
919

R_f (98/2 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,43

punto de fusión = 218°C

MS (ES+), m/z = 293

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

10,35 ppm (1H, bs), 4,65 ppm (2H, q), 3,9-3,3 ppm (2H, bs),
3,1 ppm (1H, m), 1,3 ppm (3H, t), 1,2 ppm (6H, d), 1,15 ppm
(9H, s)

EJEMPLO 68

(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = sec-butilo, R₂ = etilo, R₃ = fenilo)

Síntesis del pirazol (después de los pasos 1, 2, 3, 5 y 6)

Paso 1

3,44 g (149,8 mmol) de sodio se disuelven en porciones en 200 ml de etanol anhidro bajo nitrógeno, a temperatura ambiente. Se agregan 20,35 ml (149,8 mmol) de oxalato de dietilo en 60 ml de etanol anhidro. Se agregan 15 g (149,8 mmol) de 3-metil-2-pentanona. La mezcla de la reacción se refluje durante 3 horas, bajo nitrógeno y con agitación y luego se evapora hasta secarse, el residuo se recoge en 300 ml de HCl (1,2 N) y luego se extrae con éter dietílico (3 veces 200 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra para dar 26,1 g (89%) de un aceite incoloro (compuesto A1, ver el esquema 1).

Rf (60/40 de CH₂Cl₂/heptano) = 0,4

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

0,9 ppm (3H, t), 1,1 ppm (3H, d) 1,4 ppm (3H, t), 1,5 ppm (1H, m), 1,7 ppm (1H, m), 2,4 ppm (2H, m), 4,3 ppm (2H, q), 6,4 ppm (1H, s), 14,6 ppm (1H, m)

Paso 2

8,25 g (125 mmol) de hidróxido de potasio se disuelven en 120 ml de agua y el medio de reacción se enfría a 0°C Se agregan 25 g (125 mmol) del compuesto A1 (ver el esquema 1) en porciones y la mezcla se agita durante 15 minutos a 0°C Se agregan 16,3 g (130,11 mmol) de sulfato de hidrazina y la mezcla luego se agita durante 20 minutos a 0°C Se agita a temperatura ambiente durante toda la noche, después de lo cual se agregan 200 ml de agua y la mezcla se extrae con diclorometano (3 x 200 ml) La fase orgánica obtenida se lava con una solución de NaCl saturado (1 x 200 ml) y luego se seca sobre sulfato de sodio y se concentra Se obtienen 24,5 g de un polvo

El producto se purifica mediante cromatografía rápida (95/5 de CH₂Cl₂/acetona) para dar 17,6 g (68%) de un polvo blanco (compuesto A6, ver el esquema 1)

Rf (95/5 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,3

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

0,85 ppm (3H, t), 1,3 ppm (3H, d), 1,35 ppm (3H, t), 1,6 ppm (1H, m), 2,8 ppm (1H, m), 4,4 ppm (2H, m), 6,6 ppm (1H, s), 11,6 ppm (1H, m)

Paso 3

De acuerdo con M3, 20,7 g (89,5 mmol) de nitrato de cobre(II) hemipentahidratado ($2,5 \text{ H}_2\text{O}$) y 100 ml de anhídrido trifluoroacético se introducen en un matraz de base circular, la mezcla se agita bajo nitrógeno durante 5 minutos y se agregan 17 g del compuesto A6 (ver el esquema 1) (80,87 mmol) disueltos en 100 ml de cloroformo. Esta mezcla se refluje con agitación y bajo nitrógeno durante 5 horas. Este producto se purifica mediante cromatografía rápida (98/2 de CH_2Cl_2 /acetona) para dar 20 g de un aceite azulado. Este producto se recoge en 200 ml de HCl (10%) y luego se extrae con éter dietílico (3 veces 300 ml) y la fase orgánica se seca y se concentra para dar 16,81 g (70%) de un aceite incoloro (compuesto A7, ver el esquema 1).

MS (ES-), $m/z = 239,91$

R_f (97/3 de CH_2Cl_2 /acetona) = 0,3

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

0,9 ppm (3H, t), 1,4 ppm (6H, m), 1,7 ppm (2H, m), 3,4 ppm (1H, m), 4,4 ppm (2H, q), 11,6 ppm (1H, m)

Paso 5

De acuerdo con M4, 0,92 g (3,81 mmol) del compuesto A7 (ver el esquema 1) y 0,5 ml (3,81 mmol) de sulfato de dietilo se introducen en un matraz de base circular y la mezcla se refluje luego con agitación y bajo nitrógeno durante 1 hora 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan 6 g de hielo y 15 ml de HCl (10%) y la mezcla se agita y luego se extrae con diclorometano (3 veces 40 ml). La fase orgánica se seca y se concentra para dar 1,1 g de un aceite incoloro. Este producto se purifica mediante cromatografía rápida (gradiente 9/1 a 7/3 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar 0,8 g (78%) de un polvo blanco (compuesto A5, ver el esquema 1).

Rf (80/20 de ciclohexano/acetato de etilo) = 0,3

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

0,9 ppm (3H, t), 1,35 ppm (3H, m), 1,45 ppm (6H, m), 1,6 ppm (1H, m), 1,8 ppm (1H, m), 3,3 ppm (1H, m), 4,25 ppm (2H, q), 4,5 ppm (2H, q)

Paso 6

8,3 g (33,80 mmol) del compuesto A5 (ver el esquema 1) se disuelven en 40 ml de metanol, luego se agrega una solución de 2 g (50,7 mmol) de hidróxido de sodio en 40 ml de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de evaporar el metanol, el residuo se recoge en CH_2Cl_2 , se agrega un volumen idéntico de agua, luego se agrega ácido clorhídrico concentrado (36%) a pH ácido, con

agitación La fase organica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para dar 7,5 g (98%) de un polvo blanco (compuesto A, ver el esquema 1)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

0,9 ppm (3H, m), 1,3 ppm (3H, m), 1,5 ppm (3H, m), 1,6 ppm (1H, m), 1,8 ppm (1H, m), 3,3 ppm (1H, m), 4,5 ppm (2H, q), 9,3 ppm (1H, m)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,434 g (1,8 mmol) de ácido 5-sec-butil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,309 g (1,8 mmol) de clorhidrato de 2-aminoacetofenona para dar una amida cruda de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 359

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,65 g (1,8 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 3,25 g (5 eq) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,14 g (25%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 311

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

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

1,7 ppm (1H, m) 1,4 ppm (3H, t), 1,3 ppm (3H, d), 0,8 ppm (3H, t)

EJEMPLO 69

(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = sec-butilo, R₂ = etilo, R₃ = 4-piridilo)

Síntesis del pirazol ver los pasos 1, 2, 3, 5 y 6 del Ejemplo 68

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,434 g (1,8 mmol) de ácido 5-sec-butil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,376 g (1,8 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-pirid-4-il-etanona (J Med Chem , 38, 17, 3342-3350, 1995, J Amer Chem Soc , 67, 1468-1472, 1945) para dar una amida cruda de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES⁺), m/z = 359,8

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,65 g (1,8 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 3,25 g (5 eq) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,135 g (24%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

punto de fusión 86°C-88,5°C

MS (ES+), m/z = 312

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

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

EJEMPLO 70

($\pm$) 3-sec-Butil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R_1 = sec-butilo, R_2 = propilo, R_3 = fenilo)

Síntesis del pirazol ver los pasos 1, 2, y 3 del ejemplo 68 y los siguientes pasos 5 y 6

Paso 5

De acuerdo con M5, 4,90 g (66,32 mmol) de Li_2CO_3 se agregan, bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 6,4 g (26,53 mmol) del compuesto A7 (ver el esquema 1) en 110 ml de DMF anhidro, luego se agregan 6,5 ml (66,32 mmol) de yodopropano. El medio de reacción se calienta a 60°C durante 24 horas. Se enfría a temperatura ambiente y luego se vierte en 100 ml de HCl (1,2 N), la exotermicidad se controla con un baño de hielo. Después de extraer con diclorometano (3 veces 100 ml), la fase orgánica obtenida se lava con solución de NaCl saturado (100 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora.

hasta secarse para dar 7 g de un compuesto aceitoso. El producto se purifica mediante cromatografía rápida (gradiente 70/30 a 60/40 de heptano/ CH_2Cl_2) para dar 5 g (66%) de un aceite incoloro que se cristaliza (compuesto A5, ver el esquema 1)

R_f (50/50 de heptano/ CH_2Cl_2) = 0,3

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

0,90 ppm (6H, m), 1,25 ppm (3H, m), 1,40 ppm (3H, m), 1,60 ppm (1H, m), 1,80 ppm (3H, m), 3,30 ppm (1H, m), 4,25 ppm (2H, q), 4,40 ppm (2H, q)

Paso 6

4,94 g (18,41 mmol) del compuesto A5 (ver el esquema 1) se disuelven en 21 ml de metanol, luego se agrega una solución de 1,1 g (27,61 mmol) de hidróxido de sodio en 21 ml de agua. Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de evaporar el metanol, el residuo se recoge en CH_2Cl_2 , 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 para dar 4,5 g (96%) de un polvo blanco (compuesto A, ver el esquema 1)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

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

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,46 g (1,8 mmol) de ácido 5-sec-butil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,31 g (1,8 mmol) de clorhidrato de 2-aminoacetofenona para dar una amida cruda de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 373

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,67 g (1,8 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 3,35 g (5 eq) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,035 g (6%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 325

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7,9 ppm (2H, m), 7,5 ppm (3H, m), 6,7 ppm (1H, m), 4,5 ppm (2H, m), 4,1 ppm (2H, m), 3,1 ppm (1H, m), 2,0 ppm a 1,6 ppm (4H, m) 1,4 ppm (3H, d), 0,9 ppm (6H, m)

EJEMPLO 71

(±) 3-sec-Butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = sec-butilo, R₂ = propilo, R₃ = 4-piridilo)

Síntesis del pirazol ver los pasos 1, 2, 3, 5, 6 del Ejemplo

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,46 g (1,8 mmol) de ácido 5-sec-butil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,376 g (1,8 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-pirid-4-iletanona (J Med Chem , 38, 17, 3342-3350, 1995, J Amer Chem Soc , 67, 1468-1472, 1945) para dar una amida cruda de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 373,6

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,62 g (1,66 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 3,36 g (5 eq) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,1 g (17,3%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

punto de fusión 110°C

MS (ES+), m/z = 325,8

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

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

EJEMPLO 72

3-Ciclohexil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo-[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

492
929

(R₁ = ciclohexilo, R₂ = etilo, R₃ = fenilo)

Síntesis del pirazol ver los siguientes pasos 1,2, 3, 5 y 6

Paso 1

2,46 g (107 mmol) de sodio se disuelven en porciones en 250 ml de etanol anhidro bajo nitrógeno, a temperatura ambiente. Se agregan 14,52 ml (107 mmol) de oxalato de dietilo en 60 ml de etanol anhidro. Se agregan 15 g (107 mmol) de acetilciclohexano. La mezcla de la reacción se refluje durante 3 horas, bajo nitrógeno y con agitación y luego se evapora hasta secarse, el residuo se recoge en 300 ml de HCl (1,2 N) y luego se extrae con éter dietílico (3 veces 200 ml). La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra para dar 23,2 g (96%) de un aceite incoloro (compuesto A1, ver el esquema 1).

R_f (60/40 de CH₂Cl₂/n-heptano) = 0,1

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1,3 ppm (8H, m), 1,8 ppm (5H, m), 2,35 ppm (1H, m), 4,3 ppm (2H, q), 6,4 ppm (1H, s), 14,6 ppm (1H, m)

Paso 2

7 g (104 mmol) de hidróxido de potasio se disuelven en 110 ml de agua y el medio de reacción se enfría a 0°C. Se agregan 25 g (110 mmol) del compuesto A1 (ver el esquema 1) en porciones y la mezcla se agita durante 15 minutos a 0°C. Se agregan

13,5 g (104 mmol) de sulfato de hidrazina y la mezcla luego se agita durante 20 minutos a 0°C Se agita a temperatura ambiente durante toda la noche, después de lo cual se agregan 200 ml de agua y la mezcla se extrae con diclorometano (3 x 200 ml) La fase orgánica obtenida se lava con una solución de NaCl saturado (1 x 200 ml) y luego se seca sobre sulfato de sodio y se concentra Se obtienen 23,4 g de un polvo El producto se purifica mediante cromatografía rápida (gradiente 97/3 a 90/10 de CH₂Cl₂/acetona) para dar 15 g (61%) de un polvo blanco (compuesto A6, ver el esquema 1)

Rf (95/5 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,3

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1,35 ppm (8H, m) 1,7 ppm (3H, m), 1,95 ppm (2H, m), 2,7 ppm (1H, m), 4,3 ppm (2H, q), 6,6 ppm (1H, s), 11,8 ppm (1H, m)

Paso 3

De acuerdo con M3, 12,77 g (54,93 mmol) de nitrato de cobre(II) hemipentahidratado (2,5 H₂O) y 100 ml de anhídrido trifluoroacético se introducen en un matraz de base circular, la mezcla se agita bajo nitrógeno durante 5 minutos y se agregan 11,1 g del compuesto A6 (ver el esquema 1) (49,93 mmol) disueltos en 100 ml de cloroformo Esta mezcla se refluje con agitación y bajo nitrógeno durante 5 horas Después de la evaporación hasta secarse, se obtienen 18,6 g de un aceite azulado Este producto se recoge en 200 ml de

HCl (10%) y luego se extrae con éter dietílico (3 veces 300 ml) y la fase orgánica se seca y se concentra para dar 16,1 g de un aceite incoloro. Este producto se purifica mediante cromatografía rápida (98/2 de CH₂Cl₂/acetona para dar 7,1 g (53%) de un polvo blanco (compuesto A7, ver el esquema 1)

Rf (97/3 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,3

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1,40 ppm (8H, m), 1,8 ppm (3H, m), 2,0 ppm (2H, m), 3,3 ppm (1H, m), 4,4 ppm (2H, q) 8,85 ppm (1H, m)

Paso 5

De acuerdo con M4, 1,02 g (3,81 mmol) del compuesto A7 (ver el esquema 1) y 0,5 ml (3,81 mmol) de sulfato de dietilo se introducen en un matraz de base circular y la mezcla se refluje luego con agitación y bajo nitrógeno durante 1 hora 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan 6 g de hielo y 15 ml de HCl (10%) y la mezcla se agita y luego se extrae con diclorometano (3 veces 40 ml). La fase orgánica se seca y se concentra para dar 1,1 g de un aceite incoloro. Este producto se purifica mediante cromatografía rápida (5/5 de CH₂Cl₂/heptano) para dar 0,53 g (53%) de un polvo blanco (compuesto A5, ver el esquema 1)

Rf (9/1 de ciclohexano/acetato de etilo) = 0,3

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1,4 ppm (11H, m), 1,8 ppm (3H, m), 1,95 ppm (2H, m), 3,1 ppm (1H, m), 4,25 ppm (2H, q), 4,5 ppm (2H, q)

Paso 6

5,07 g (17,16 mmol) del compuesto A5 (ver el esquema 1) se disuelven en 20 ml de metanol, luego se agrega una solución de 1,03 g (25,75 mmol) de hidróxido de sodio en 20 ml de agua. Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de evaporar el metanol, el residuo se recoge en CH₂Cl₂, 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 Na₂SO₄ y se concentra para dar 4,6 g (100%) de un polvo blanco (compuesto A, ver el esquema 1).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1,1 ppm a 1,5 ppm (8H, m), 3,0 ppm (1H, m), 4,5 ppm (2H, q), 8,4 ppm (1H, m)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,48 g (1,8 mmol) de ácido 5-ciclohexil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,31 g (1,8 mmol) de clorhidrato de 2-aminoacetofenona para dar una amida cruda de tipo C (ver el esquema 1).

MS (ES⁺), m/z = 384,9

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,69 g (1,8 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 3,46 g (5 eq) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,103 g (17%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 337

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,0 ppm (2H, m), 7,4 ppm (3H, m), 7,1 ppm (1H, m), 4,5 ppm (2H, q), 4,1 ppm (2H, d), 3,0 ppm (1H, m), 2,0 ppm (2H, m), 1,8 ppm (2H, m), 1,7 ppm (2H, m), 1,5 ppm a 1,2 ppm (7H, m)

EJEMPLO 73

3-Ciclohexil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = ciclohexilo, R₂ = etilo, R₃ = 4-piridilo)

Síntesis del pirazol ver los pasos 1, 2, 3, 5 y 6 del ejemplo 72

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,48 g (1,8 mmol) de ácido 5-ciclohexiletil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,376 g (1,8 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-pirid-4-iletanona (J Med Chem, 38, 17, 3342-3350, 1995, J Amer Chem Soc, 67, 1468-1472, 1945) para dar una amida cruda de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 385,9

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,63 g (1,63 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 3,12 g (5 eq) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,092 g (15%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

punto de fusión, 126°C-127°C

MS (ES+), m/z = 338

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

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

EJEMPLO 74

3-Ciclohexil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = ciclohexilo, R₂ = propilo, R₃ = fenilo)

Síntesis del pirazol ver los pasos 1, 2, y 3 del ejemplo 72 y los siguientes pasos 5 y 6

Paso 5

De acuerdo con M5, 2,07 g (28,06 mmol) de Li₂CO₃ se agregan, bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 3 g (11,22 mmol) del compuesto A7 (ver el esquema 1) en 60 ml de DMF anhidro, luego se agregan 2,73 ml (28,06 mmol) de yodopropano El medio de reacción se calienta a 60°C durante

48 horas Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en 100 ml de HCl (1,2 N) y la exotermicidad se controla con un baño de hielo La mezcla se extrae con diclorometano (3 veces 100 ml) y la fase orgánica obtenida se lava con solución de NaCl saturado (100 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para dar 3,6 g de un compuesto aceitoso Este producto se purifica mediante cromatografía rápida (gradiente 70/30 a 30/70 de heptano/ CH_2Cl_2) para dar 2,85 g (82%) de un aceite incoloro que se cristaliza (compuesto A5, ver el esquema 1)

R_f (60/40 de heptano/ CH_2Cl_2) = 0,3

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

0,9 ppm (3H, t), 1,45 ppm (6H, m), 1,5 ppm (2H, m), 2,85 ppm (7H, m), 3,1 ppm (1H, q), 4,1 ppm (2H, q), 4,4 ppm (2H, q)

Paso 6

2,85 g (9,21 mmol) del compuesto A5 (ver el esquema 1) se disuelven en 10 ml de metanol, luego se agrega una solución de 0,55 g (13,81 mmol) de hidróxido de sodio en 10 ml de agua La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas Después de evaporar el metanol, el residuo se recoge en CH_2Cl_2 , 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 para dar 2,52 g (97%) de un polvo blanco (compuesto A, ver el esquema 1)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

0,9 ppm (3H, m), 1,2 ppm a 1,6 ppm (5H, m), 1,7 ppm a 2,0 ppm (7H, m), 3,1 ppm (1H, m), 4,4 ppm (2H, q), 8,7 ppm (1H, m)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,5 g (1,8 mmol) de ácido 5-ciclohexil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,31 g (1,8 mmol) de clorhidrato de 2-aminoacetofenona para dar una amida cruda de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 399

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,72 g (1,8 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 3,59 g (5 eq) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,172 g (27%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 351

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

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

EJEMPLO 75

3-Ciclohexil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = ciclohexilo, R₂ = propilo, R₃ = 4-piridilo)

Síntesis del pirazol ver los pasos 1,2, 3, 5 y 6 del Ejemplo 74

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,5 g (1,8 mmol) de ácido 5-ciclohexil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,376 g (1,8 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-pirid-4-iletanona (J Med Chem , 38, 17, 3342-3350, 1995, J Amer Chem Soc , 67, 1468-1472, 1945) para dar una amida cruda de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 400

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,65 g (1,63 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 3,24 g (5 eq) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,055 g (8,6%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

punto de fusión 152°C-153°C

MS (ES+), m/z = 352

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,7 ppm (2H, d), 7,7 ppm (2H, d), 6,9 ppm (1H, t), 4,4 ppm (2H, m), 4,5 ppm (2H, d), 2,9 ppm (1H, m), 1,9 ppm a 1,6 ppm (10H, m), 1,3 ppm (2H, m) 0,8 ppm (3H, t)

EJEMPLO 76

3-Ciclohexilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = ciclohexilmetilo R₂ = etilo, R₃ = 4-piridilo)

Síntesis del pirazol ver los siguientes pasos 1, 2, 5, 3 y 6

Paso 1

4,33 g (188,26 mmol) de sodio se disuelven en porciones en 200 ml de etanol anhidro bajo nitrógeno, a temperatura ambiente Se agregan 25,6 ml (188,26 mmol) de oxalato de dietilo en 50 ml de etanol anhidro Se agregan 24 g (171,11 mmol) de acetoniciclohexano La mezcla de la reacción se refluje durante 3 horas, bajo nitrógeno y con agitación y luego se evapora hasta secarse, el residuo se recoge en 300 ml de HCl (1,2 N) y luego se extrae con éter dietílico (3 veces 200 ml) La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio y luego se concentra para dar 42,6 g (92%) de un aceite incoloro (compuesto A1, ver el esquema 1)

R_f (99/1 de CH₂Cl₂/n-heptano) = 0,5

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1,0 ppm (2H, m), 1,25 ppm (3H, m), 1,4 ppm (3H, m), 1,7 ppm (6H, m) 1,8 ppm (1H, m), 2,35 ppm (2H, d) 4,4 ppm (2H, q), 6,3 ppm (1H, s), 14,6 ppm (1H, m)

Paso 2

12,9 g (195,4 mmol) de hidróxido de potasio se disuelven en 250 ml de agua y el medio de reacción se enfría a 0°C. Se agregan 42,6 g (177 mmol) del compuesto A1 (ver el esquema 1) en porciones y la mezcla se agita durante 30 minutos a 0°C. Se agregan 25,37 g (195 mmol) de sulfato de hidrazina y la mezcla luego se agita durante 20 minutos a 0°C. Se agita a temperatura ambiente durante toda la noche, después de lo cual se agregan 200 ml de agua y la mezcla se extrae con diclorometano (3 x 200 ml). La fase orgánica obtenida se lava con una solución de NaCl saturado (1 x 200 ml) y luego se seca sobre sulfato de sodio y se concentra. Se obtienen 40 g de un polvo.

El producto se purifica mediante cromatografía rápida (99/1 a 95/5 de CH₂Cl₂/acetona) para dar 20,7 g (50%) de un polvo blanco (compuesto 6, ver el esquema 1).

R_f (97/3 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,3

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

0,9 ppm (8H, m); 1,2 ppm (4H, m), 1,4 ppm (3H, m), 1,65 ppm (6H, m), 2,6 ppm (H, d), 6,6 ppm (1H, s), 10,5 ppm (1H, m)

Paso 5

De acuerdo con M4, 8,5 g (36 mmol) del compuesto A6 (ver el esquema 1) y 2,38 ml (18 mmol) de sulfato de dietilo se introducen en un matraz de base circular y la mezcla se calienta luego a 125°C-130°C, con agitación y bajo nitrógeno durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan 120 g de hielo y 120 ml de HCl (1,2 N) con

agitación y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (3 veces 250 ml) La fase orgánica se seca y se concentra para dar 10,81 g de un aceite marrón Este producto se purifica mediante cromatografía rápida (9/1 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar 5,76 g (60%) de un polvo blanco (compuesto A8, ver el esquema 1)

Rf (80/20 de ciclohexano/acetato de etilo) = 0,3

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

0,9 ppm (2H, m), 1,2 ppm (4H, m), 1,4 ppm (5H, m), 1,60 ppm (6H, m), 2,5 ppm (2H, d), 4,35 ppm (2H, q), 4,5 ppm (2H, q), 6,6 ppm (1H, s)

Paso 3

De acuerdo con M3, 20,7 g (89,95 mmol) de nitrato de cobre(II) hemipentahidratado ($2,5 \text{ H}_2\text{O}$) y 100 ml de anhídrido trifluoroacético se introducen en un matraz de base circular, la mezcla se agita bajo nitrógeno durante 5 minutos y se agregan 17 g del compuesto A8 (80,87 mmol) disueltos en 100 ml de cloroformo Esta mezcla se refluje con agitación y bajo nitrógeno durante 5 horas Este producto se purifica mediante cromatografía rápida (98/2 de CH_2Cl_2 /acetona) para dar 20 g de un aceite azulado Este producto se recoge en 200 ml de HCl (1,2 N) y luego se extrae con éter dietílico (3 veces 300 ml) y la fase orgánica se seca y se concentra para dar 16,81 g (70%) de un aceite incoloro (compuesto A5, ver el esquema 1)

~~de~~
qui

MS (ES+), m/z = 309,90

Rf (70/30 de heptano/ CH_2Cl_2) = 0,3

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

1,0 ppm (2H, m), 1,2 ppm (3H, m), 1,4 ppm (3H, m), 1,45 ppm (3H, m), 1,7 ppm (6H, m), 2,8 ppm (2H, d), 4,3 ppm (2H, q), 4,5 ppm (2H, q)

Paso 6

8,3 g (33,80 mmol) del compuesto A5 (ver el esquema 1) se disuelven en 40 ml de metanol, luego se agrega una solución de 2 g (50,7 mmol) de hidróxido de sodio en 40 ml de agua. Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de evaporar el metanol, el residuo se recoge en CH_2Cl_2 , 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 para dar 7,5 g (98%) de un polvo blanco (compuesto A, ver el esquema 1).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

1,0 ppm (2H, m), 1,2 ppm (3H, m), 1,5 ppm (3H, t), 1,7 ppm (6H, m), 2,8 ppm (2H, d), 4,6 ppm (2H, q), 8,55 ppm (1H, m)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,281 g (1,8 mmol) de ácido 5-ciclohexilmetil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,376 g (1,8 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-pirid-4-iletanona (J Med Chem , 38, 17, 3342-3350, 1995, J Amer Chem Soc , 67, 1468-1472, 1945) para dar una amida cruda de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 400,01

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,61 g (1,53 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 3,02g (5 eq) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,073 g (12%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 352,32

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

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

EJEMPLO 77

3-Ciclohexilmetil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = ciclohexilmetilo, R₂ = propilo, R₃ = fenilo)

Síntesis del pirazolo ver los pasos 1 y 2 del ejemplo 76 y los siguientes pasos 5, 3 y 6

Paso 5

De acuerdo con M5, 3,9 g (52,89 mmol) de Li_2CO_3 se agregan, bajo una corriente de nitrógeno, a una solución de 5 g (21,16 mmol) del compuesto A6 (ver el esquema 1) en 100 ml de DMF anhidro, luego se agregan 5,2 ml (52,89 mmol) de yodopropano. El medio de reacción se calienta a 70°C durante 48 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se vierte en 100 ml de HCl (1,2 N) y la exotermicidad se controla con un baño de hielo. La mezcla se extrae con diclorometano (3 veces 200 ml) y la fase orgánica obtenida se lava con solución de NaCl saturado (200 ml), se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para dar 5,8 g de un aceite marrón. Este producto se purifica mediante cromatografía rápida (gradiente 50/50 a 30/70 de heptano/ CH_2Cl_2) para dar 1,15 g (20%) de un aceite incoloro que se cristaliza (compuesto A8, ver el esquema 1).

R_f (60/40 de heptano/ CH_2Cl_2) = 0,3

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

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

Paso 3

De acuerdo con M3, 0,96 g (4,13 mmol) de nitrato de cobre(II) hemipentahidratado ($2,5 \text{ H}_2\text{O}$) y 20 ml de anhídrido trifluoroacético se introducen en un matraz de base circular y la mezcla se agita bajo nitrógeno durante 5 minutos, luego

se agregan 1,15 g del compuesto A8 (ver el esquema 1) (4,13 mmol) disueltos en 20 ml de cloroformo. Esta mezcla se refluje, con agitación y bajo nitrógeno, durante 3 horas. Este producto se recoge en 10 g de hielo y 40 ml de HCl (10%) y luego se extrae con diclorometano (3 veces 100 ml) y la fase orgánica se seca y se concentra para dar 1,3 g de un aceite incoloro. El producto se purifica mediante cromatografía rápida (gradiente 70/30 a 50/50 de heptano/CH₂Cl₂) para dar 1,08 g (80%) de un polvo blanco (compuesto A5, ver el esquema 1).

R_f (60/40 de heptano/CH₂Cl₂) = 0,3

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

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

Paso 6

1 g (3,09 mmol) del compuesto A5 (ver el esquema 1) se disuelven en 5 ml de metanol, luego se agrega una solución de 0,185 g (4,64 mmol) de hidróxido de sodio en 5 ml de agua. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de evaporar el metanol, el residuo se recoge en CH₂Cl₂, 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 Na₂SO₄ y se concentra para dar 0,89 g (97%) de un polvo blanco (compuesto A, ver el esquema 1).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

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

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,463 g (1,57 mmol) de ácido 5-ciclohexilmetil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,269 g (1,57 mmol) de clorhidrato de 2-aminoacetofenona para dar una amida cruda de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 413,04

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,65 g (1,57 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 3,24 g (5 eq) de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,092 g (14%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 364,90

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

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

EJEMPLO 78

3-Ciclohexilmetil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = ciclohexilmetilo, R = propilo, R₃ = 4-piridilo)

Síntesis del pirazol ver los pasos 1, 2, 5, 3 y 6 del
ejemplo 77

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,464 g (1,57 mmol) de ácido 5-
ciclohexilmetil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico (A)
reacciona con 0,328 g (1,57 mmol) de clorhidrato de 2-amino-
1-pirid-4-iletanona (J Med Chem , 38, 17, 3342-3350, 1995,
J Amer Chem Soc , 67, 1468-1472, 1945) para dar una amida
cruda de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 414,02

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,59 g (1,43 mmol) de la amida C (ver el
esquema 1) se refluje en etanol con 2,92 g (5 eq) de
dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,101 g (15,4%) del
producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 366,38

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

qu7

8,7 ppm (2H, d), 7,7 ppm (2H, d), 6,9 ppm (1H, m), 4,5 ppm (2H, m), 4,0 ppm (2H, d) 2,7 ppm (2H, d), 1,8 ppm (3H, m), 1,7 ppm (5H, m) 1,0 ppm a 0,8 ppm (8H, m)

EJEMPLO 79

3-Ciclohexilmetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = ciclohexilmetilo, R₂ = etilo, R₃ = fenilo)

Síntesis del pirazol ver los pasos 1, 2, 5, 3 y 6 del ejemplo 76

Paso 5

De acuerdo con M4, 8,5 g (36 mmol) del compuesto A6 (ver el esquema 1) y 2,38 ml (18 mmol) de sulfato de dietilo se introducen en un matraz de base circular y la mezcla se calienta luego a 125°C-130°C, con agitación y bajo nitrógeno durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregan 120 g de hielo y 120 ml de HCl (1,2 N) con agitación y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (3 veces 250 ml). La fase orgánica se seca y se concentra para dar 10,81 g de un aceite marrón. Este producto se purifica mediante cromatografía rápida (9/1 de ciclohexano/acetato de etilo) para dar 5,76 g (60%) de un polvo blanco (compuesto A8, ver el esquema 1).

R_f (80/20 de ciclohexano/acetato de etilo) = 0,3

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

0,9 ppm (2H, m) 1,2 ppm (4H, m), 1,4 ppm (5H, m), 1,6 ppm (6H, m), 2,5 ppm (2H, d), 4,35 ppm (2H, q), 4,5 ppm (2H, q), 6,6 ppm (1H, s)

Paso 3

De acuerdo con M3, 20,7 g (89,95 mmol) de nitrato de cobre(II) hemipentahidratado ($2,5 \text{ H}_2\text{O}$) y 100 ml de anhídrido trifluoroacético se introducen en un matraz de base circular, la mezcla se agita bajo nitrógeno durante 5 minutos y se agregan 17 g del compuesto A8 (ver el esquema 1) (80,87 mmol) disueltos en 100 ml de cloroformo. Esta mezcla se refluje con agitación y bajo nitrógeno durante 5 horas. Este producto se purifica mediante cromatografía rápida (98/2 de CH_2Cl_2 /acetona) para dar 20 g de un aceite azulado. Este producto se recoge en 200 ml de HCl (10%) y luego se extrae con éter dietílico (3 veces 300 ml) y la fase orgánica se seca y se concentra para dar 16,81 g (70%) de un aceite incoloro (compuesto A5, ver el esquema 1).

MS (ES+), m/z = 309,90

R_f (70/30 de heptano/ CH_2Cl_2) = 0,3

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

1,0 ppm (2H, m), 1,2 ppm (3H, m), 1,4 ppm (3H, m), 1,45 ppm (3H, m) 1,7 ppm (6H, m), 2,8 ppm (2H, d), 4,3 ppm (2H, q), 4,5 ppm (2H, q)

Paso 6

8,3 g (33,80 mmol) del compuesto A5 (ver el esquema 1) se disuelven en 40 ml de metanol, luego se agrega una solución de 2 g (50,7 mmol) de hidróxido de sodio en 40 ml de agua. Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de evaporar el metanol, el residuo se recoge en CH_2Cl_2 , 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 para dar 7,5 g (98%) de un polvo blanco (compuesto A, ver el esquema 1).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

1,0 ppm (2H, m), 1,2 ppm (3H, m), 1,5 ppm (3H, t), 1,7 ppm (6H, m), 2,8 ppm (2H, d), 4,6 ppm (2H, q), 8,55 ppm (1H, m)

Paso 7

De acuerdo con M9, 0,281 g (1,8 mmol) de ácido 5-ciclohexilmetil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 0,309 g (1,8 mmol) de clorhidrato de 2-aminoacetofenona para dar una amida cruda de tipo C (ver el esquema 1).

MS (ES+), m/z = 399,60

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,72 g (1,8 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 3,59 g (5 eq) de

dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,132 g (21%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 350,9

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

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

EJEMPLO 80

5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida

(R_1 = isopropilo, R_2 = etilo, R_3 = terc-butilo)

Paso 10

De acuerdo con M13, 0,96 g (3,28 mmol) de 5-terc-butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona reacciona con 0,0984 g de 80% de hidruro de sodio en THF en reflujo durante 1 hora, luego se agrega, a temperatura ambiente, 0,245 ml de yoduro de metilo. La mezcla se refluje durante 2 horas para dar 1,14 g del metilsulfanilo G esperado (ver el esquema 1)

Rf (95/5 de CH_2Cl_2 /acetona) = 0,85

MS (ES+), m/z = 307

Paso 11

1 g (3,26 mmol) del metilsulfanilo G (ver el esquema 1) reacciona con 0,27 g (2 eq) de cianamida para dar 0,825 g (84%) del producto del tipo F esperado (ver el esquema 1)

Rf (95/5 de CH₂Cl₂/metanol) = 0,56

punto de fusión 243°C

MS (ES+), m/z = 301

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

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

EJEMPLO 81

1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida

(R₁ = isopropilo, R₂ = etilo, R₃ = p-tolilo)

Paso 10

De acuerdo con M13, 0,61 g (1,87 mmol) de 1-etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona reacciona con 0,056 g de 80% de hidruro de sodio en THF en reflujo durante 1 hora, luego se agrega, a temperatura ambiente, 0,14 ml de yoduro de metilo La mezcla se refluje durante 2 horas para dar 0,71 g del metilsulfanilo G esperado (ver el esquema 1)

Rf (95/5 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,78

MS (ES+), m/z = 341

Paso 11

0,64 g (1,87 mmol) del metilsulfanilo G (ver el esquema 1) reacciona con 0,16 g (2 eq) de cianamida para dar 0,43 g (69%) del producto del tipo F esperado (ver el esquema 1)

R_f (95/5 de CH₂Cl₂/metanol) = 0,48

punto de fusión 245°C

MS (ES+), m/z = 335

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,86 ppm (1H, bs), 8,0 ppm (2H, d) 7,3 ppm (2H, d), 4,6 ppm (2H, q), 4,15 ppm (2H, bs), 3,3 ppm (1H, m), 2,4 ppm (3H, s), 1,5 ppm (3H, t), 1,4 ppm (6H, d)

EJEMPLO 82

1-Etil-3-isopropil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = isopropilo, R₂ = etilo, R₃ = 4-metoxifenilo)

Paso 7

De acuerdo con M10, 3,18 g (14 mmol) de ácido 2-etil-5-isopropil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 2,82 g (14 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(4-metoxifenil)etanona para dar 4,7 g (90%) una amida de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 375

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

8,0 ppm (2H, d), 7,7 ppm (1H, t), 7,0 ppm (2H, d) 4,95 ppm (2H, d), 4,25 ppm (2H, q), 3,9 ppm (3H, s), 3,55 (1H, m), 1,5 ppm (3H, t), 1,3 ppm (6H, d)

Paso 8

De acuerdo con M12, 4,7 g (12,5 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 14,2 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 2,84 g (70%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 327

R_f (95/5 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) = 0,22

punto de fusión 150°C

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,25 ppm (1H, t), 8,0 ppm (2H, d) 7,05 ppm (2H, d), 4,45 ppm (2H, q) 4 ppm (2H, d) 3,85 ppm (3H, s) 3,2 ppm (1H, m), 1,35 ppm (3H, t), 1,3 ppm (6H, d)

EJEMPLO 83

Paso 9

1-Etil-5-(4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

(R₁ = metilo, R₂ = etilo, R₃ = 4-metoxifenilo)

2,2 g (7,4 mmol) de 1-etil-5-(4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona se refluje en tolueno con 6 g (14,8 mmol) de reactivo de Lawesson para dar 2 g (87%) de un compuesto del tipo E esperado (ver el esquema 1)

R_f (95/5 de CH₂Cl₂/metanol) = 0,7

punto de fusión 209°C

MS (ES+), m/z = 315

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,35 ppm (1H, bs), 7,95 ppm (2H, d), 6,95 ppm (2H, d), 6,8 ppm (2H, q), 4,15 ppm (2H, bs), 3,9 ppm (3H, s), 2,4 ppm (3H, s), 1,5 ppm (3H, t)

EJEMPLO 84

1-Etil-3-metil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida

(R₁ = metilo R₂ = etilo, R₃ = 4-metoxifenilo)

Paso 10

De acuerdo con M13, 1,75 g (5,6 mmol) de 1-etil-5-(4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona reacciona con 0,23 g de 60% de hidruro de sodio en THF en reflujo durante 1 hora, luego se agrega, a temperatura ambiente, 0,42 ml de yoduro de metilo. La mezcla se refluje durante 2 horas para dar 2 g (100%) del metilsulfanilo G esperado (ver el esquema 1)

Rf (95/5 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,86

MS (ES+), m/z = 329

Paso 11

2 g (6,1 mmol) del metilsulfanilo G (ver el esquema 1) reacciona con 0,52 g (2 eq) de cianamida para dar 0,33 g (68%) del producto del tipo F esperado (ver el esquema 1)

Rf (95/5 de CH₂Cl₂/metanol) = 0,5

punto de fusión 265°C

MS (ES+), m/z = 323

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

9,45 ppm (1H, bs) 8,1 ppm (2H, d), 7,1 ppm (2H, d) 4,45 ppm (2H, q), 4,15 ppm (2H, bs), 3,85 ppm (3H, s), 2,3 ppm (3H, s), 1,35 ppm (3H, t)

EJEMPLO 85

3-Isopropil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = isopropilo R₂ = propilo, R₃ = 4-metoxi-fenilo)

Paso 7

De acuerdo con M10, 3,38 g (14 mmol) de ácido 5-isopropil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 2,82 g (14 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(4-

metoxifenil)etanona para dar 4,58 g (84%) una amida de tipo C
(ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 389

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

8,0 ppm (2H, d), 7,7 ppm (1H, t), 7,0 ppm (2H, d), 4,95 ppm
(2H, d), 4,25 ppm (2H, q), 3,9 ppm (3H, s), 3,55 (1H, m), 1,9
ppm (2H, m), 1,3 ppm (6H, d), 0,95 ppm (3H, t)

Paso 8

De acuerdo con M12, 4,58 g (16 mmol) de la amida C (ver el
esquema 1) se refluje en etanol con 13,3 g de dihidrato de
cloruro de estaño para dar 2,92 g (73%) del producto D
esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 341

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,2 ppm (1H, t), 8,0 ppm (2H, d), 7,05 ppm (2H, d), 4,4 ppm
(2H, q), 4,0 ppm (2H, d), 3,85 ppm (3H, s), 3,2 ppm (1H, m),
1,8 ppm (2H, m), 1,3 ppm (6H, d), 0,85 ppm (3H, t)

R_f (90/10 de CH_2Cl_2 /acetona) = 0,37

punto de fusión 142°C

EJEMPLO 86

3-terc-Butil-1-etil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R_1 = terc-butilo, R_2 = etilo, R_3 = 4-metoxifenilo)

Paso 7

De acuerdo con M10, 3,38 g (14 mmol) de ácido 5-terc-butil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 2,82 g (14 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(4-metoxifenil)etanona para dar 4,92 g (90%) una amida de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 389

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

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

Paso 8

De acuerdo con M12, 4,92 g (13 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 14,3 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 2,1 g (49%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 341

Rf (90/10 de CH_2Cl_2 /acetona) = 0,32

punto de fusión 180°C

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,3 ppm (1H, t), 8,0 ppm (2H, d), 7,1 ppm (2H, d), 4,4 ppm (2H, q), 4,0 ppm (2H, d), 3,85 ppm (3H, s), 1,45 ppm (9H, s), 1,35 ppm (3H, t)

EJEMPLO 87

3-terc-Butil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = terc-butilo, R₂ = propilo, R₃ = 4-metoxifenilo)

Paso 7

De acuerdo con M10, 3,57 g (14 mmol) de ácido 5-terc-butil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 2,82 g (14 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(4-metoxifenil)etanona para dar 5 g (89%) una amida de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 403

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,0 ppm (2H, d) 7,4 ppm (1H, t), 6,95 ppm (2H, d), 4,9 ppm (2H, d), 4,1 ppm (2H, q), 3,9 ppm (3H, s), 1,9 (2H, m), 1,4 ppm (9H, s) 0,9 (3H, t)

Paso 8

De acuerdo con M12, 5 g (12 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 14 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 2,77 g (63%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 355

R_f (90/10 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,37

punto de fusión 167°C

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,3 ppm (1H, t), 8,0 ppm (2H, d), 7,1 ppm (2H, d) 4,4 ppm (2H, q), 4,0 ppm (2H, d), 3,85 ppm (3H, s), 1,8 ppm (2H, m), 1,4 ppm (9H, s), 0,85 ppm (3H, t)

EJEMPLO 88

1-Etil-3-metil-5-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida

(R₁ = metilo, R₂ = etilo R₃ = 4-hidroxifenilo)

0,4 g (1,24 mmol) de 1-etil-3-metil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida se refluje en diclorometano con 31 ml de una solución molar de BBr₃ en diclorometano para dar 0,14 g (37%) del producto esperado

MS (ES+), m/z = 309

punto de fusión 300°C

R_f (90/10 de CH₂Cl₂/MeOH) = 0,5

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

10,15 ppm (1H, s), 9,45 ppm (1H, bs), 8,0 ppm (2H, d), 6,9 ppm (2H, d), 4,45 ppm (2H, q) 4,1 ppm (2H, bs), 2,3 ppm (3H, s), 1,35 ppm (3H, t)

EJEMPLO 89

(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = sec-butilo, R₂ = etilo, R₃ = 4-metoxifenilo)

Paso 7

De acuerdo con M10, 3,38 g (14 mmol) de ácido 2-etil-5-sec-butil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 2,82 g (14 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(4-metoxifenil)etanona para dar 4,69 g (86%) una amida de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 389

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

8,0 ppm (2H, d), 7,7 ppm (1H, t), 7,0 ppm (2H, d), 4,95 ppm (2H, d), 4,3 ppm (2H, q), 3,9 ppm (3H, s), 3,4 (1H, m), 1,85 ppm (1H, m), 1,65 ppm (1H, m), 1,5 ppm (3H, t) 1,3 ppm (3H, d), 0,9 ppm (3H, t)

Paso 8

De acuerdo con M12, 4,69 g (12 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 13,6 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 2,85 g (69%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 341

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,25 ppm (1H, t), 8 ppm (2H, d), 7,05 ppm (2H, d), 4,45 ppm (2H, q) 4 ppm (2H, d) 3,8 ppm (3H, s), 3 ppm (1H, m), 1,75 ppm (1H, m) 1,65 ppm (1H, m) 1,35 ppm (3H, t), 1,25 ppm (3H, d), 0,8 ppm (3H, t)

Rf (90/10 de CH_2Cl_2 /acetona) = 0,29

punto de fusión 50°C

EJEMPLO 90

(±) 3-sec-Butil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = sec-butilo R₂ = propilo, R₃ = 4-metoxi-fenilo)

Paso 7

De acuerdo con M10, 3,57 g (14 mmol) de ácido 5-sec-butil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 2,82 g (14 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(4-metoxifenil)etanona para dar 4,77 g (85%) una amida de tipo C (ver el esquema 1)

MS (ES+), m/z = 403

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,0 ppm (2H, d), 7,7 ppm (1H, t) 7,0 ppm (2H, d), 4,95 ppm (2H, d), 4,2 ppm (2H, q), 3,9 ppm (3H, s), 3,4 ppm (1H, m), 1,9 ppm (3H, m), 1,6 ppm (1H, m), 1,3 (3H, d), 0,9 ppm (6H, m)

Paso 8

De acuerdo con M12, 4,77 g (12 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 13,4 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 2,37 g (56%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

R_f (90/10 de CH₂Cl₂/acetona) = 0,37

punto de fusión 85°C

MS (ES+), m/z = 355

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,25 ppm (1H, t), 8,0 ppm (2H, d), 7,05 ppm (2H, d), 4,4 ppm (2H, q) 4,0 ppm (2H, m), 3,8 ppm (3H, s) 3,0 ppm (1H, m) 1,75 ppm (3H, m), 1,65 ppm (1H, m), 1,25 ppm (3H, d), 0,8 ppm (6H, m)

EJEMPLO 91

1-Etil-3-metil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo, R₂ = etilo, R = 3,4,5-trimetoxifenilo)

Paso 7

De acuerdo con M10, 3,153 g (0,77 mmol) de ácido 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-carboxílico (A) reacciona con 2,246 g (0,77 mmol) de clorhidrato de 2-amino-1-(3,4,5-trimetoxifenil)etanona (78%) (J Org Chem, 38, 3571-3575, 1973) para dar 0,313 g (83%) una amida de tipo C (ver el esquema 1)

R_f (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) = 0,78

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

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

Paso 8

De acuerdo con M12, 0,26 g (0,64 mmol) de la amida C (ver el esquema 1) se refluje en etanol con 0,72 g de dihidrato de cloruro de estaño para dar 0,13 g (57%) del producto D esperado (ver el esquema 1)

Rf (95/5 de CH₂Cl₂/MeOH) = 0,52

punto de fusión 208°C

MS (ES+), m/z = 359

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,25 ppm (1H, t), 7,3 ppm (2H, s), 4,45 ppm (2H, q) 4,0 ppm
(2H, d), 3,9 ppm (6H, s), 3,7 ppm (3H, s), 2,3 ppm (3H, s),
1,35 ppm (3H, t)

EJEMPLO 92

1-Etil-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo, R₂ = etilo, R₃ = 3-hidroxifenilo)

0,4 g (1,34 mmol) de 1-etil-5-(3-metoxifenil)-3-metil-6,7-
dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona se refluje en
diclorometano con 33,5 ml de una solución molar de BBr₃ en
diclorometano para dar 0,075 g (20%) del producto esperado

MS (ES+), m/z = 285

punto de fusión 204°C

Rf (90/10 de CH₂Cl₂/MeOH) = 0,55

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

9,65 ppm (1H, s), 8,25 (1H, m), 7,45 ppm (2H, m), 7,33 ppm
(1H, m), 6,9 ppm (1H, m), 4,4 ppm (2H, q), 3,95 ppm (2H, d),
2,3 ppm (3H, s), 1,35 ppm (3H, t)

EJEMPLO 93

1-Etil-5-(2-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = metilo R₂ = etilo, R₃ = 2-hidroxifenilo)

0,4 g (1,34 mmol) de 1-etil-5-(2-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona se refluje en diclorometano con 33,5 ml de una solución molar de BBr₃ en diclorometano para dar 0,070 g (19%) del producto esperado

MS (ES+), m/z = 285

punto de fusión 220°C

R_f (90/10 de CH₂Cl₂/MeOH) = 0,7

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

14,0 ppm (1H, s), 8,35 (1H, m), 7,8 ppm (1H, m) 7,4 ppm (1H, m), 7,0 ppm (2H, m), 4,45 ppm (2H, q), 4,2 ppm (2H, d), 2,3 ppm (3H, s), 1,35 ppm (3H, t)

EJEMPLO 94

1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = isopropilo, R₂ = etilo, R₃ = 4-hidroxifenilo)

0,5 g (1,53 mmol) de 1-etil-5-(4-metoxifenil)-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona se refluje en diclorometano con 38 ml de una solución molar de BBr₃ en diclorometano para dar 0,23 g (48%) del producto esperado

MS (ES+), m/z = 313

punto de fusión 230°C

Rf (90/10 de CH₂Cl₂/MeOH) = 0,27

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

10,0 ppm (1H, s), 8,2 (1H, t), 7,85 ppm (2H, d), 6,85 ppm (2H, d) 4,4 ppm (2H, q), 3,9 ppm (2H, d), 3,2 ppm (1H, m) 1,35 ppm (3H, t), 1,3 ppm (6H, d)

EJEMPLO 95

5-(4-Hidroxifenil)-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = isopropilo, R₂ = propilo, R₃ = 4-hidroxifenilo)

0,5 g (1,47 mmol) de 5-(4-metoxifenil)-3-isopropil-1-propil-5,6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona se refluje en diclorometano con 37 ml de una solución molar de BBr₃ en diclorometano para dar 0,2 g (42%) del producto esperado

MS (ES+), m/z = 327

punto de fusión 230°C

Rf (90/10 de CH₂Cl₂/MeOH) = 0,38

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

10,0 ppm (1H, s), 8,2 (1H, t), 7,85 ppm (2H, d), 6,85 ppm (2H, d), 4,4 ppm (2H, q), 3,9 ppm (2H, d), 3,2 ppm (1H, m), 1,8 ppm (2H, m), 1,3 ppm (6H, d) 0,85 ppm (3H, t)

EJEMPLO 96

5-terc-Butil-1-etil-5-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = terc-butilo, R₂ = etilo, R₃ = 4-hidroxifenilo)

0,5 g (1,47 mmol) de 1-terc-butil-5-(4-metoxifenil)-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona se refluje en diclorometano con 1,4 ml de BBr₃ en diclorometano para dar 0,29 g (60%) del producto esperado

MS (ES+), m/z = 327

punto de fusión 264°C

R_f (90/10 de CH₂Cl₂/MeOH) = 0,4

¹H NMR (DMSO, 400 MHz)

10,0 ppm (1H, s), 8,2 (1H, t), 7,85 ppm (2H, d), 6,85 ppm (2H, d) 4,4 ppm (2H, q), 3,9 ppm (2H, d), 1,4 ppm (9H, s), 1,3 ppm (3H, t)

EJEMPLO 97

3-Etoximetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(R₁ = etoximetilo R₂ = etilo R₃ = fenilo)

Paso 19

8,1 g (22 mmol) del compuesto R (ver el esquema 3) reaccionan con 49 ml de etilenglicol y 0,81 g (4,3 mmol) de ácido para-toluensulfónico monohidratado en 170 ml de tolueno A las 48

horas, se han removido aproximadamente 40 ml de agua (aparato de Dean-Stark) La mezcla de la reacción se trata con una solución de NaHCO_3 saturado y agua y luego se deja que las fases se separen mediante asentamiento La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra El aceite obtenido es sometido a cromatografía sobre sílice con una mezcla de 80/20 de ciclohexano/EtOAc para dar 6,6 g (73%) del compuesto S esperado (ver el esquema 3)

Fr (70/30 de ciclohexano/EtOAc) = 0,28

MS (ES+), m/z = 418,9

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz)

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

Paso 20

1,5 g (3,6 mmol) del compuesto S (ver el esquema 3) reaccionan con 4,3 ml (8,6 mmol) de una solución 2M de borohidruro de litio en THF, en 25 ml de THF anhidro Después de 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se extrae con agua y éter dietílico La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para dar 1,2 g (96%) del compuesto T esperado (ver el esquema 3)

Rf (95/5 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) = 0,17

MS (ES+), m/z = 347

^1H NMR (DMSO, 400 MHz)

8,65 ppm (1H, m), 7,3-7,5 ppm (5H, m), 4,9 ppm (1H, t), 4,4 ppm (2H, d), 4,3 ppm (2H, q), 4,05 ppm (2H, t), 4,0 ppm (2H, s), 3,8 ppm (2H, t), 3,7 ppm (2H, d), 1,2 ppm (3H, t)

Paso 21

0,3 g (0,9 mmol) del compuesto T (ver el esquema 3) se extrae con 15 ml de etanol y 15 ml de HCl 6N a 80°C. Después de 12 horas, la mezcla de la reacción se concentra y el residuo obtenido se extrae con agua y diclorometano. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra y luego es sometida a cromatografía sobre sílice usando un gradiente de elución desde el 100% de diclorometano hasta una mezcla de 95/5 de diclorometano/MeOH, para dar 0,023 g (8,5%) del compuesto D (ver el esquema 3) (RB = etilo)

R_f (95/5 de CH₂Cl₂/MeOH) = 0,27

MS (ES+), m/z = 313

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz)

7,9 ppm (2H, m), 7,45 ppm (3H, m), 6,0 ppm (1H, m), 4,75 ppm (2H, s), 4,6 ppm (2H, q), 4,15 ppm (2H, d), 3,65 ppm (2H, q), 1,5 ppm (3H, t), 1,25 ppm (3H, t)

987
969

**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 evalúa midiendo su IC_{50} (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 IC_{50} 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 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 IC₅₀, 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

Tabla 1

Ejemplo	IC ₅₀ (μ M)	Ejemplo	IC ₅₀ (μ M)	Ejemplo	IC ₅₀ (μ M)	Ejemplo	IC ₅₀ (μ M)
1	0,0049	25	0,0024	50	0,016	75	0,0049
2	0,00098	26	0,0056	51	0,06	76	0,0082
3	0,00012	27	0,0038	52	0,00065	77	0,21
4	0,0084	28	0,090	53	0,26	78	0,021
5	0,39	29	0,33	54	0,24	79	0,011
6	0,42	30	0,30	55	0,0017	80	0,00022
7	0,13	31	0,19	56	0,50	81	0,00054
8	0,21	32	0,13	57	0,00013	82	0,062
9	0,15	33	0,11	58	0,14	83	0,10
10	1,29	34	0,0047	59	0,51	84	0,060
11	0,12	35	0,00070	60	0,58	85	0,20
12	0,10	36	0,00039	61	0,0079	86	0,31
13	0,13	37	0,00097	62	0,26	87	0,041
14	0,081	38	0,65	63	0,0050	88	0,0021
15	0,52	39	0,0091	64	0,0046	89	0,033
16	0,42	40	0,0082	65	0,0015	90	0,193
17	0,0059	41	0,011	66	0,00063	91	0,90
18	0,10	42	0,010	67	0,0010	92	0,092
19	0,087	43	0,048	68	0,0062	93	0,0074
20	0,099	44	0,0011	69	0,013	94	0,0021
21	0,0026	45	0,0026	70	0,011	95	0,015
22	0,028	46	0,00084	71	0,035	96	0,0049

23	0,042	47	0,021	72	0,0018	97	1,58
24	0,078	48	0,0081	73	0,00073		
		49	0,032	74	0,0054	Rolipram	0,859

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 entre 3 000 y 4 000 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 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 en vivo. Entonces es cuestión aquí de cuantificar en 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

1-Etil-5-(4-metoxifenil)-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,

3-Metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-(2-Hidroxietil)-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-3-isopropil-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,
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-terc-Butil-1-etil-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-ona,
5-(4-Aminofenil)-3-terc-butyl-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
5-Ciclohexil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-3-metil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
5-terc-Butil-1-etil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazol[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
 4-(1-Etil-3-isopropil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)-benzonitrilo,
 5-(2,4-Dimetoxifenil)-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
 5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
 3-Isopropil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
 4-(3-Isopropil-8-oxo-1-propil-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo,
 3-terc-Butil-1-etil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
 4-(3-terc-Butil-1-etil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidropirazolo-[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo,
 1-Etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo-[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilcianamida,
 1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,
 (±) 3-sec-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo-[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
 (±) 3-sec-Butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

976

(±) 3-sec-Butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
 pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
 3-Ciclohexil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
 e][1,4]diazepin-8-ona,
 3-Ciclohexil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
 pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

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),
 Caracterización de la inhibición dependiente del cAMP de la
 producción de TNFa 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 con ovalbúmina con un intervalo de catorce días, seguido por una administración siete días más tarde de una aspersión de ovalbúmina. 48 Horas después de administración de antígenos, los animales son sometidos a un lavado 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) Immunologia 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 principales de los cuales son la síntesis y la liberación de factores estimuladores ($\text{TNF}\alpha^1$) y factores quimiotácticos (IL-8^{11}), 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-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 lipopolisacarido (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 Ste Janvier, Le-genest-St Isle, Mayenne, Francia

Los compuestos que se han de ensayar se suspenden en un vehículo (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 vehiculo por vía oral + solución salina fisiológica intravenosa en suero
- Controles positivos vehiculo 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 evalúa el ataque macroscópico (0 = ninguno, 1 = ligero, 2 = moderado, 3 = grave)

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

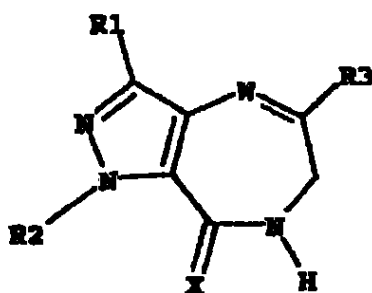
Cardelus Ignasi et al European Journal of Pharmacology 299 (1996), 153-159

983

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito 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 ^{se} reivindica como invención y de propiedad exclusiva es

1 Un 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,

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,
- alqueno lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono
- los grupos $(CH_2)_nOR_A$, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_nC(O)R_A$, $(CH_2)_nCOOR_A$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nSR_A$, $(CH_2)_nC(S)R_A$, $(CH_2)_nC(S)OR_A$, $(CH_2)_nC(S)SR_A$, $(CH_2)_nNR_AR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_AR_C$, $(CH_2)_nNR_CC(O)R_A$, $(CH_2)_nNR_DC(O)NR_DR_B$ 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_a 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

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_1 y R_2 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_3 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

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 $(CH_2)_mOR_B$, $(CH_2)_mCF_3$, $(CH_2)_mC(O)R_B$,
 $(CH_2)_mCOOR_B$, $(CH_2)_mOC(O)R_A$, $(CH_2)_mSR_B$, $(CH_2)_mC(S)R_B$,
 $(CH_2)_mC(S)OR_B$, $(CH_2)_mC(S)SR_B$, $(CH_2)_mNR_BR_C$,
 $(CH_2)_mC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_mNR_CC(O)R_B$, $(CH_2)_mNR_DC(O)NR_DR_B$ o
 $(CH_2)_mZ$, en donde

R_A , R_B , R_C , R_D y Z son lo definido anteriormente,

y m es un 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,

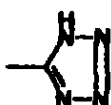
alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre

alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono,

los grupos $(CH_2)_nOR_A$, $(CH_2)_nCF_3$, $(CH_2)_nC(O)R_A$, $(CH_2)_nCOOR_A$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nSR_A$, $(CH_2)_nC(S)R_A$, $(CH_2)_nC(S)OR_A$, $(CH_2)_nC(S)SR_A$, $(CH_2)_nNR_AR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_AR_C$, $(CH_2)_nNR_CC(O)R_A$, $(CH_2)_nNR_DC(O)NR_DR_B$ 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, $(CH_2)_nOR_A$, $(CH_2)_nNR_AR_C$, $(CH_2)_nNC(O)R_A$, $(CH_2)_nHNSO_2R_A$, $(CH_2)_nN(SO_2R_A)_2$, CO₂R_B, CF₃ y



en donde R_A , R_C y n son lo definido anteriormente y

la línea de puntos presente en la fórmula I indica que la unión entre W y el carbono en la posición 5 puede ser

- una sola unión, en cuyo caso W representa un átomo de nitrógeno sustituido con un átomo de hidrógeno,
- una unión doble, y en este caso W representa un átomo de carbono no sustituido

X es S, O, N-CN o N-R₈ en donde R₈ es lo definido anteriormente

así como los óxidos, las formas tautómeras y los isómeros ópticos correspondientes o los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, con la salvedad de que cuando

R₁ representa un grupo metilo, R₂ un grupo etilo, W es N, X es un átomo de oxígeno y la unión entre W y el átomo de carbono en la posición 5 es una unión doble,

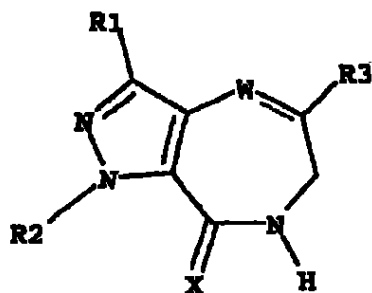
Entonces

* R₃ no es ni un grupo fenilo no sustituido ni un grupo fenilo que lleva un átomo de flúor en una posición orto como único sustituyente

2 Compuestos de la fórmula I siguiente

1503

990



I

en donde R_1 , R_2 , R_3 y X son lo definido en la reivindicación 1, W representa un átomo de nitrógeno no sustituido y la union entre W y el carbono en la posición 5, simbolizada por $\equiv$, es una union doble

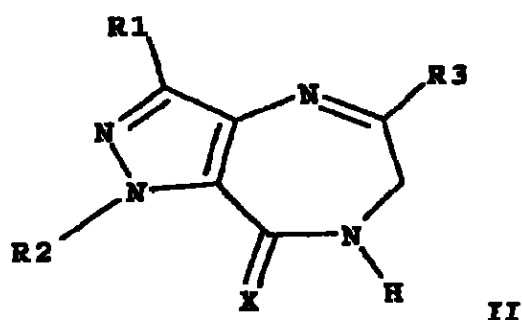
así como los óxidos, las formas tautómeras y los isómeros ópticos correspondientes o los derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, con la salvedad de que cuando

R_1 representa un grupo metilo, R_2 un grupo etilo, W es N, X es un átomo de oxígeno y la unión entre W y el átomo de carbono en la posición 5 es una unión doble, entonces

R_3 no es ni un grupo fenilo no sustituido ni un grupo fenilo que lleva, como único sustituyente, un átomo de flúor en una posición orto

3 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, de la fórmula II siguiente

991



en donde

R₁ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono

un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

un grupo 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

• un grupo arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre,

• un grupo arilalquilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre,

un grupo alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre

992

un grupo alquenilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono

los grupos $(\text{CH}_2)_n \text{OR}_A$, $(\text{CH}_2)_n \text{CF}_3$, $(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O}) \text{R}_B$, $(\text{CH}_2)_n \text{COOR}_B$,
 $(\text{CH}_2)_n \text{OC}(\text{O}) \text{R}_A$, $(\text{CH}_2)_n \text{SR}_B$, $(\text{CH}_2)_n \text{NR}_B \text{R}_C$, $(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O}) \text{NR}_B \text{R}_C$,
 $(\text{CH}_2)_n \text{NR}_C \text{C}(\text{O}) \text{R}_B$ o $(\text{CH}_2)_n \text{Z}$, 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_s 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
- 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_s y R_c posiblemente forman un anillo que contiene de 5 a 7 átomos que pueden incluir uno o más heteroátomos elegidos de S, N u O.
- Z es un halógeno y

n es un número entero de 0 a 4 inclusive

R_2 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

$(CH_2)_nCF_3$, en donde n es un número entero de 0 a 4 inclusive

metilciclopropilo

alqueno lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono

o un grupo $(CH_2)_mOR_n$ y $(CH_2)_mCO_2R_n$, en donde m es un número entero de 1 a 3 inclusive y R_n es lo descrito anteriormente

R_1 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono

un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

un grupo 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

• un grupo aro que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre,

un grupo arilalquilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre

• un grupo alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre

un grupo alquénilo lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono

los grupos $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$, $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$ y $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$, 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 X es O, S o NCN

1

4 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque

R_1 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono

un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

un grupo 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,

• un grupo arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre

• un grupo alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre

un grupo alqueno lineal o ramificado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono

los grupos $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nC(O)R_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$,
 $(CH_2)_nOC(O)R_A$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$, $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$,
 o $(CH_2)_nZ$, en donde

R_A se elige de alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono,

— 25 —

- 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
- R_2 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
- 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
- n es un número entero de 0 a 4 inclusive,

R_2 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono o un grupo $(CH_2)_mOH$ o $(CH_2)_mCO_2H$, en donde m es un número entero de 1 a 3 inclusive

R_3 es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono

un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

• un grupo arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre

• un grupo arilalquilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre

un grupo alquilarilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre,

• 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, (CH₂)_nOR_B, (CH₂)_nNR_BR_C, (CH₂)_nNC(O)R_B, CO₂R_B, CF₃ y



en donde R_B, R_C y n son lo definido anteriormente y X es O, S, o NCN

5 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque

R₁ 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 alquilocicloalquilo que comprende un grupo alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono y un grupo cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono

R₂ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono

R₃ es un grupo alquilo lineal o ramificado que contiene de 1 a 4 átomos de carbono

• un grupo arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono, optativamente interrumpido con un heteroátomo elegido de nitrógeno, oxígeno y azufre, preferentemente fenilo o piridilo, los grupos arilo son no sustituidos o sustituidos con 1, 2, o 3 grupos, que pueden ser idénticos o diferentes, elegidos de NH₂, halógeno, metoxi, hidroxilo, CN, CH₃ y CF₃, y

X es O, S o NCN

6 Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque

R₁ 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 u O

7 Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, 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

1,3-Dimetil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

5-(4-Metoxifenil)-1,3-dimetil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][2,4]diazepin-8-ona

5-(4-Bromofenil)-1,3-dimetil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-metil-5-naft-2-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-(3-Clorotien-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

1-Etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

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-Isopropil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(±)1-Etil-3-metil-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-(2-Hidroxietyl)-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-tiona,
1-Etil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-5-(3-metoxipropil)-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-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e]diazepin-8-ona
3-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-3-metil-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona, isómero 1
1-Etil-3-metil-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona, isómero 2
3-Metil-5-fenil-1-propil-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

1046

1003

3-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

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,

1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

5-(4-Aminofenil)-3-metil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-1][1,4]diazepin-8-ona

3-Metil-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1,5-Dietil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-Ciclohexil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3-metil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(±) 1-Etil-3-metil-5-pirid-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-terc-Butil-1-etil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1017

1004

5-(4-Dietilaminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
N-[4-(1-Etil-3-metil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]acetamida,
4-(1-Etil-3-metil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)-benzonitrilo,
5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
4-(1-Etil-3-isopropil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo
1-Etil-3-isopropil-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
5-(2,4-Dimetoxifenil)-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
3-Isopropil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
4-(3-Isopropil-8-oxo-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo

3-Isopropil-1-propil-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-
 1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
 5-(2,4-Dimetoxifenil)-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-
 pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
 3,5-Di-terc-butil-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
 e][1,4]diazepin-8-ona
 3-terc-Butil-1-etil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
 e][1,4]diazepin-8-ona
 4-(3-terc-Butil-1-etil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-
 e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo
 3-terc-Butil-1-etil-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-
 1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
 3-terc-Butil-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-etil-6,7-dihidro-1H-
 pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
 3,5-Di-terc-butil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
 e][1,4]diazepin-8-ona
 3-terc-Butil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
 e][1,4]diazepin-8-ona
 4-(3-terc-Butil-8-oxo-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-
 e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo
 3-terc-Butil-1-propil-5-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-
 1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
 3-terc-Butil-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-
 pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

10/19

1006

3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
1-Etil-3-metil-5-pirid-3-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-3-metil-5-pirid-2-il-6,7-dihidro-1H-piraozlo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilcianamida
N-[4-(1-Etil-3-metil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]-(fenilsulfonil)bencensulfonamida,
(1-Etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-il)metilamina
1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-piraozlo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida
3-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida
1-Ciclopentil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Ciclopropilmetil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
1-Ciclobutilmetil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
1-Alil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3-isopropil-5-(4-trifluorometilfenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-terc-Butil-1-etil-5-(4-trifluorometilfenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Isopropil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

3,5-Di-terc-butil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,

(±)3-sec-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(±)3-sec-Butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(±)3-sec-Butil-5-fenil-1-propil-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(±)3-sec-Butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Ciclohexil-1-etil-5-fenil-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Ciclohexil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Ciclohexil-5-fenil-1-propil-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Ciclohexil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][2,4]diazepin-8-ona

3-Ciclohexilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Ciclohexilmetil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Ciclohexilmetil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Ciclohexilmetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

Etil éster del ácido 1-etil-8-oxo-5-fenil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-3-carboxílico

5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidenciamida

1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida

1-Etil-3-isopropil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-5-(4-metoxifenil)-3-metil-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-ilidencianamida

3-Isopropil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-terc-Butil-1-etil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-terc-Butil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida

(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

(±) 3-sec-Butil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3-metil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(2-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-metil-5-(2,3,4-trimetoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3,5-difenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-(4-Hidroxifenil)-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-terc-Butil-1-etil-5-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

5-(2,6-Dimetoxifenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Etoximetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

8 Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, 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-naft-2-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-(3-Clorotien-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-tetrahidropirazolo[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-tiona

1-Etil-5-(3-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e]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-isopropil-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

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-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,

1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

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,

1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-(4-Aminofenil)-3-metil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Metil-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-Ciclohexil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-metil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

5-terc-Butil-1-etil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-

pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-

e][1,4]diazepin-8-ona,

5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-

e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-

e][1,4]diazepin-8-ona

4-(1-Etil-3-isopropil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-

e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo

5-(2,4-Dimetoxifenil)-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-

pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-

e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Isopropil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-

e][1,4]diazepin-8-ona

4-(3-Isopropil-8-oxo-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-

e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo

5-(2,4-Dimetoxifenil)-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-

pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3,5-Di-terc-butil-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-

e][1,4]diazepin-8-ona,

3-terc-Butil-1-etil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-

e][1,4]diazepin-8-ona,

4-(3-terc-Butil-1-etil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo

3-terc-Butil-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3,5-Di-terc-butil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-terc-Butil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

4-(3-terc-Butil-8-oxo-1-propil-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo

3-terc-Butil-5-(2,4-dimetoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-metil-5-pirid-3-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-3-metil-5-pirid-2-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilcianamida,

N-[4-(1-Etil-3-metil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]-(fenilsulfonil)bencensulfonamida

1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,

1015

3-terc-Butil-1-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,
1-Ciclopropilmetil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
1-Alil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
1-Etil-3-metil-5-(4-trifluorometilfenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
1-Etil-3-isopropil-5-(4-trifluorometilfenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
3-terc-Butil-1-etil-5-(4-trifluorometilenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
3-Isopropil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
3,5-Di-terc-butil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona
1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,
(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1029
1016

(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

(±) 3-sec-Butil-5-fenil-1-propil-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(±) 3-sec-Butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Ciclohexil-1-etil-5-fenil-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Ciclohexil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Ciclohexil-5-fenil-1-propil-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Ciclohexil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Ciclohexilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Ciclohexilmetil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Ciclohexilmetil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Ciclohexilmetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

Etil éster del ácido 1-etil-8-oxo-5-fenil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-3-carboxílico

1017

5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,

1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,

1-Etil-3-isopropil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(4-metoxifenil)-3-metil-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-ilidencianamida

3-Isopropil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-terc-Butil-1-etil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-terc-Butil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,

(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(±) 3-sec-Butil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3-metil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

10/87

10/8

1-Etil-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(2-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3,5-difenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

5-(4-Hidroxifenil)-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-terc-Butil-1-etil-5-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Etoximetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

9 Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, elegido del grupo formado por

1-Etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,

1-Etil-5-(2-metoxifenil)-3-metil-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-ona,

J

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-tiona

1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

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

1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-Ciclohexil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3-metil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-terc-Butil-1-etil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

4-(1-Etil-3-isopropil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo

5-(2,4-Dimetoxifenil)-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Isopropil-1-propil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

4-(3-Isopropil-8-oxo-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo

5-(2,4-Dimetoxifenil)-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3,5-Di-terc-Butil-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-terc-Butil-1-etil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

4-(3-terc-Butil-1-etil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)-benzonitrilo

3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,

1-Etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilcianamida

1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida

3-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida

1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,

(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

(±) 3-sec-Butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(±) 3-sec-Butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Ciclohexil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Ciclohexil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Ciclohexilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,

1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida

1-Etil-3-isopropil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-5-(4-metoxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida

3-Isopropil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-terc-Butil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,

(±)3-sec-Butil-1-etil-5-(4-metoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3-metil-5-(3,4,5-trimetoxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(3-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(2-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3,5-difenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-(4-Hidroxifenil)-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-terc-Butil-1-etil-5-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Etoximetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1038

1023

10 Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6, ejegido del grupo formado por

1-Etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,

1-Etil-3-isopropil-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

3-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

1-Etil-3-isopropil-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

3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

4-(1-Etil-3-isopropil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo

5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
4-(3-Isopropil-8-oxo-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo
3,5-Di-terc-butil-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
3-terc-Butil-1-etil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
4-(3-terc-Butil-1-etil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo
3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona
1-Etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilcianamida,
1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida
3-terc-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida
1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona
(±)3-sec-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
(±)3-sec-Butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(±) 3-sec-Butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
 pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
 3-Ciclohexil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
 e][1,4]diazepin-8-ona
 3-Ciclohexil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
 pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,
 3-Ciclohexilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
 pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
 5-terc-Butil-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
 e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida,
 1-Etil-3-isopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
 e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida
 1-Etil-5-(4-hidroximetil)-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-
 pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
 5-(4-Hidroxifenil)-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-
 pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
 3-terc-Butil-1-etil-5-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-1H-
 pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

11 Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6,
 elegido del grupo formado por

1-Etil-3-isopropil-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

1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona,

5-(4-Aminofenil)-1-etil-3-isopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(4-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

4-(1-Etil-3-isopropil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo

5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

4-(3-Isopropil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)benzonitrilo

3-terc-Butil-1-etil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona,

3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tiona

(±)3-sec-Butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

(±)3-sec-Butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

3-Ciclohexil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1098
1027

3-terc-Butil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1-Etil-5-(2-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona

3-terc-Butil-1-etil-5-(4-hidroxifenil)-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-ilidencianamida

12 1-Etil-3-isopropil-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

14 1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-tiona

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 4-(1-Etil-3-isopropil-8-oxo-1,6,7,8-tetrahidro-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il) benzonitrilo
- 18 5-terc-Butil-3-isopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
- 19 4-(3-Isopropil-8-oxo-1-propil-1,6,7,8-tetrahidro-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il) benzonitrilo
- 20 3-terc-Butil-1-etil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-ona
- 21 3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-
e][1,4]diazepin-8-tiona
- 22 (±) 3-sec-Butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
- 23 (±) 3-sec-Butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona
- 24 3-Ciclohexil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-
pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

1029

25 3-terc-Butil-5-(4-metoxifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

26 1-Etil-5-(2-hidroxifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

27 3-terc-Butil-1-etil-5-(4-hidroxifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona

28 1-Etil-3-isopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencianamida

29 Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un compuesto definido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable

30 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, para su uso como producto farmacéutico

31 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, para su uso como un producto medicinal para tratar enfermedades que incluyen cáncer, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, fibrosis, cicatrices

excesivas que incluyen cicatrices dérmicas excesivas tales como cicatrices dérmicas normales y anormales posteriores a heridas o cirugía, 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 α , enfermedades inflamatorias tales como asma, bronconeumopatía obstructiva crónica (COPD), lesiones postisquémicas, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, y enfermedades inflamatorias crónicas del intestino (IBD) tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa

32 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, para su uso como un producto medicinal para tratar enfermedades inflamatorias que comprenden bronconeumopatía obstructiva crónica, asma y enfermedades inflamatorias del intestino (IBD) tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa

33 Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, para su uso como un producto medicinal para tratar enfermedades inflamatorias que comprenden la bronconeumopatía obstructiva crónica y el asma

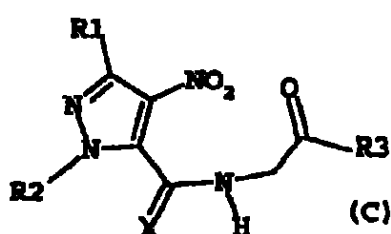
34 Un método para tratar una enfermedad que consiste en un tratamiento con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, el método mencionado caracterizado porque comprende la administración a un paciente de una concentración efectiva de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28

35 El uso de un compuesto de la fórmula general I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, para preparar un producto medicinal para tratar enfermedades que consiste en una terapia con un inhibidor de la fosfodiesterasa 4

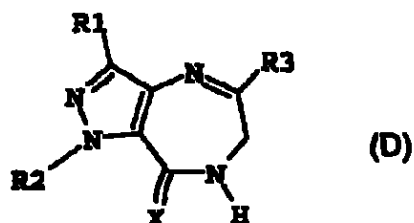
36 Un proceso para preparar un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, caracterizado porque comprende los siguientes pasos

1) cuando, en la fórmula I, X es O o S, W es N y la unión entre W y el átomo de carbono en la posición 5, simbolizada por $\equiv$, es una unión doble

- 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, para dar un intermedio sintético o un compuesto final de la fórmula general D,



en donde R_1 , R_2 , R_3 y X tienen los significados dados anteriormente,

2) cuando, en la fórmula I, X es S, W es N y la unión entre W y el átomo de carbono en la posición 5, simbolizada por

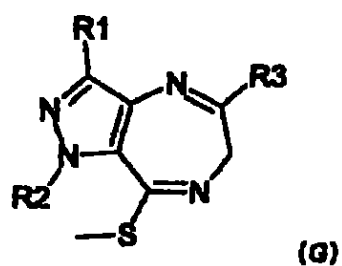
$\equiv$, es una unión doble

- 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 entre W y el átomo de carbono en la posición 5 es una unión doble, W es N y X es azufre

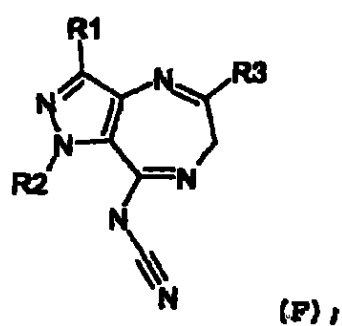
3) cuando, en la fórmula I, X es N-CN, W es N y la unión entre W y el átomo de carbono en la posición 5, simbolizada por

$\equiv$, es una unión doble

- la reacción de un compuesto de la fórmula general (G)

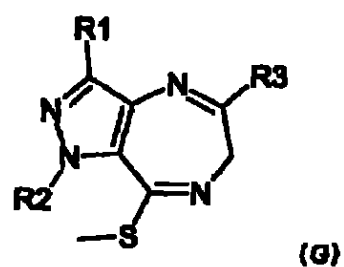


en donde R₁, R₂ y R₃ tienen el significado dado anteriormente, con un compuesto de la fórmula H₂N-CN, para dar un compuesto de la fórmula general F siguiente



4) cuando, en la fórmula I, X es N-R₃, W es N y la unión entre W y el carbono en la posición 5, simbolizada por $\equiv$, es una unión doble

- la reacción de un compuesto de la fórmula general (G)

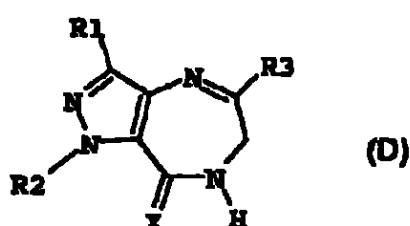


1034

en donde R_1 , R_2 y R_3 son lo definido anteriormente, con un compuesto de la fórmula H_2N-R_3 , en donde R_3 es lo definido anteriormente, para dar un compuesto de la fórmula I en donde la unión entre W y el átomo de carbono en la posición 5 es una unión doble, W es N y X es $N-R_3$

5) cuando, en la fórmula I, W es NH y la unión entre W y el átomo de carbono en la posición 5 es una sola unión

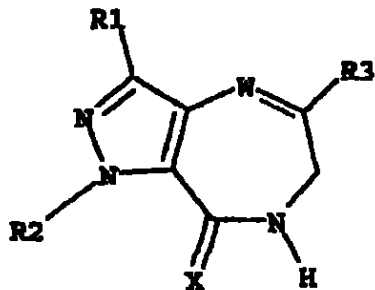
- la reacción de un compuesto de la fórmula general (D)



en donde R_1 , R_2 , R_3 y X son lo definido anteriormente, con un agente reductor, para dar un compuesto de la fórmula I en donde W es NH y la unión entre W y el átomo de carbono en la posición 5 es una sola unión

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención se relaciona con pirazolo[4,3-e]-diazepinas sustituidas novedosas de la fórmula general

**I**

con composiciones farmacéuticas que las contienen, con su uso como productos medicinales y con procesos para prepararlas

13027

Applicant's
Name

Applicant's
Address

Power of Attorney

The undersigned (1) _____
Warner Lambert Company
Residing at (2) _____
201 Tabor Road, Morris Plains,
New Jersey 07950, USA
hereby grants to Goytia & Cia.
Goytia & Cia. and/or Daniel
Goytia.

residing in Buenos Aires, Argentina
full and ample power of attorney to represent
him (it) and to apply to the proper national
authorities, either administrative or judiciary
for (3) Patents, Trademark, Models,
Designs and their renewals.

and to carry out all the necessary steps to protect our rights, to which effect they are empowered to take all necessary steps before the said national authorities, either administrative and/or judicial, for the aforementioned purposes including to file petitions, arguments, oppositions, protests, appeals and claims, to waive, settle and compromise, to accept assignments and transfers to apply for certified copies to receive documents and other valuable things, to prove workings to collect monies to sign public and private instruments and deeds to either waive or not at their discretion the right of resorting to court proceedings to do all and whatever shall be necessary before any national judicial and/or administrative authorities to protect the constituent's interests, either as plaintiff or defendant, with power to substitute this instrument and to revoke such substitution. It being understood that the above powers enumerated in this mandate are merely exemplifying and not limitative of other powers, and therefore the attorneys-in-fact are authorized to exercise without any restriction whatsoever all the rights granted by law or emerging from it or which may be a consequence of the objects of this mandate and whether this be under legislation at present in force or legislation which may be promulgated in the future.

Dated (4) Morris Plains, New Jersey USA
11 of October 1996

(5) Rose Armstrong
Assistant Secretary

Poder

abajo firmante (1) _____
Warner-Lambert Company
Domiciliado en (2) 201 Tabor Road,
Morris Plains, New Jersey 07950,
EE.UU.
por el presente otorga a Goytia & Cia.
y/o Daniel Goytia

domiciliado en _____
poder amplio y suficiente para recahar de las
autoridades nacionales que corresponda, sean
estas administrativas y/o judiciales, la obtención
de (3) Patentes, Marcas, Modelos,
Diseños y sus renovaciones

y realizar todos los trámites conducentes para proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto, los faculta para efectuar ante dichas autoridades nacionales, administrativas y/o judiciales, todos los trámites necesarios a los objetos indicados presentar solicitudes, alegatos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas decidir arreglar y transigir aceptar cesiones y transferencias solicitar testimonios recibir documentos y otros valores, justificar explotaciones cobrar y percibir firmar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas para renunciar o no a las gestiones judiciales y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales, judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como demandado, para proteger los intereses del mandante, con facultad de substituir este instrumento y revocar tal substitución. Se deja constancia que las facultades enumeradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la ley que se relacionen y/o emanen y/o que sean consecuencia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón de la legislación vigente y/o de la legislación que en el futuro se promulgue.

(4) Morris Plains, New Jersey el



OTORGADO POR EL SEÑOR DON DANIEL GOYTIA Y CIA. EN SU CALIDAD DE SECRETARIO GENERAL DE LA EMPRESA, PARA LOS EFECTOS DE LA LEY, EN VISTA DE LA VISTA, BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

01 JUN 2001

(NOTARIO) CLARANTA Y SEIS

Locality and
Date

Applicant's
Signature

1060

1037

IN 70754 12222 0 T 937 F T C 1 0 07 0 0 0 1 E 3 2 2 0-00

101 4 67
10000

101 4 67
10000

CERTIFICADO NOTARIAL (CORPORACION)

En el 11.º de Octubre de 1996 compareció **Rose Armstrong** a quien conozco, quien luego de prestar juramento debidamente, declaró y dijo: **Sub-secretaria** que él es

de **Warner-Lambert Company** la compañía nombrada en el documento anterior, una corporación organizada conforme a las leyes del Estado de **Delaware** domiciliada en la ciudad de **Morris Plains**, Estado de **New Jersey** legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder y que personalmente ha firmado y estampado el sello de la compañía al pie de dicho poder en nombre y representación de la compañía mencionada.

El suscrito Notario ha visto los estatutos de incorporación firmados en **Morris Plains** Estado de **New Jersey** con fecha **8/11/1920** y verifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración jurada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos e verdaderos, de lo cual da fe, como estatuto de que el compareciente firmó este instrumento en su presencia.

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

A las **10** días del mes de **10** compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes dicho,

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUAL)

A las **10** días del mes de **10** compareció personalmente ante mí, Notario Público en y por el condado antes dicho,

a quien(es) doy fe de conocer y me consta que es(son) la(s) persona(s) descrita(s) y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this **11th** day of **October** **1996** personally came **Rose Armstrong** known to me, who being by me duly sworn did depose and say that she is the **Assistant Secretary** of **Warner-Lambert Company**

the Company herein named, a Corporation organized under the laws of the State of **Delaware** domiciled in the City of **Morris Plains** State of **New Jersey** and legally constituted for a period of tenure not yet expired, furthermore that the deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney and that he personally has signed and affixed the seal of the Corporation at the foot of such power of attorney in the name and on behalf of the Corporation mentioned.

The undersigned Notary Public has seen the Articles of Incorporation of said Corporation executed in **Morris Plains** State of **New Jersey** under date of **November 8, 1920** and hereby certifies that under the laws of said State the foregoing acknowledgment is a sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests, as also that the deponent signed this instrument in his presence.

KELLYANN O'HERN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES
MARCH 8, 2001

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this **10** day of **10** personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county

to me known, and known to me to be the person(s) described herein, who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses and purposes therein expressed.

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

On this **10** day of **10** personally appeared before me, a Notary Public, in and for the above mentioned county

to me known, and known to me to be the person(s) described herein, who executed the foregoing document, and duly acknowledged to me that he(they) executed the same for the uses and purposes therein expressed.



COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CÍRCULO DE NOTARIOS HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTÁTICA CONCORDA CON ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
ROBERTO C. REPUBLICA DE COLOMBIA
JUN 2001
COMO NOTARIO CUARENTA Y SEIS DEL CÍRCULO DE NOTARIOS HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTÁTICA CONCORDA CON ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
ENCARGADO



Handwritten notes: "Handwritten" and "thana" with a checkmark.

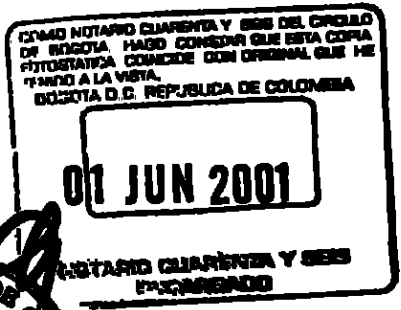
STATE of NEW JERSEY - COUNTY of MORRIS ss I ALFONSEW SCERBO Clerk of the County of Morris and Deputy Clerk of the Superior Court holden in and for said County, the same being a Court of Record do hereby certify the Notary herein set forth by whom the foregoing proof acknowledgment or affidavit taken and certified was at the time of taking such proof acknowledgment or affidavit a Notary Public duly commissioned sworn and residing in said County and State and was as such officer of this State authorized to take and certify said proof acknowledgment or affidavit as well as to take and certify proofs of acknowledgments of deeds for conveyance of lands, tenements or hereditaments and other instruments in Writing to be recorded in said State and full faith and credit are and ought to be given to his official acts and I am well acquainted with the hand writing of said Notary and believe the signature to the instrument to which the certificate is attached is his genuine signature.

Kelly Ann O'Hara (Notary)

In Testimony Whereof I have set my hand and affixed the seal of said Court and County at Morristown

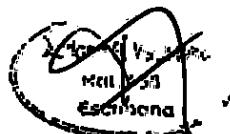
Dated 10-15-96 Alfonsew Scerbo Clerk

Sally Kofe Special Deputy Clerk



1052

1039

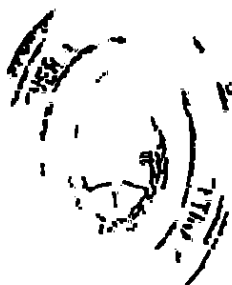


EL CONSULADO GENERAL DE LA REPUBLICA ARGENTINA EN NUEVA YORK
CERTIFICA QUE LA FIRMA QUE ANTECEDE
PERTENECE A ALFONSE W. SCERBO
FUNCIONARIO A CARGO REGISTRO FIRMAS CONDADO DE MORRIS,
Estado de NUEVA JERSEY
Y GUARDA SIMILITUD CON LA QUE OBRA EN SUS REGISTROS

La legalización de este documento tiene como único y solo efecto
autenticar la firma y carácter de las autoridades que lo han
intervenido sin juzgar su contenido y forma para su validez
en la Republica Argentina

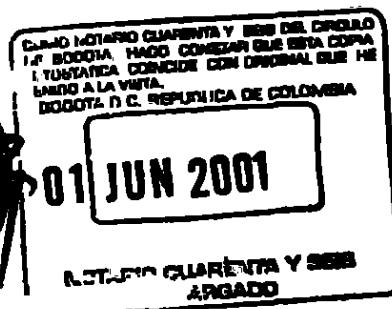
NRO DE ORDEN 9945
ARANCEL 6 4 2
DERECHOS U\$S 30 00

NUEVA YORK, 22 de Octubre de 1996



Alejandra Pico Estrada
ALEJANDRA PICO ESTRADA
Consul Adjunto

Nota Para tener validez en la Republica Argentina, este documento
debe ser legalizado por el Ministerio de Relaciones Exteriores
Comercio Internacional y Culto Departamento de Legalizaciones
Rivadavia 954, Capital Federal en el horario de 10 00 a 14 00 Hs





El De acuerdo legal sobre la Confianza
significa, también, la línea que existe
en un momento y por el cual se
sintiendo con la que está en el momento.

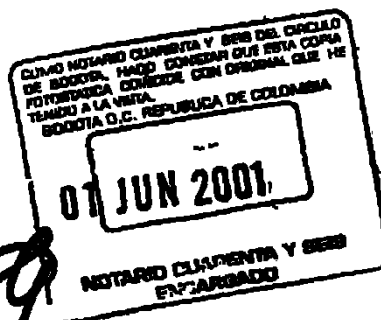
LE GARCIA FERNANDEZ

#01 #0001 11 27

FIR FUN CO 12 00
CATA
12-00
12 00

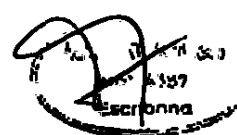
25/10/96 #000003

MINIST DE RR EE
COM INT Y CULT
LEGALIZACIONES



1053

1040



TRADUCCION -----

[Al término del documento, un poder redactado en idioma inglés y español aparece lo siguiente] Firma del Solicitante (aparece una firma ilegible seguida de la aclaración) Rose Armstrong Secretaria Adjunta -----

[Al término del documento aparecen tres certificados notariales]-----

[Luego del primer certificado notarial corporación aparece lo siguiente] Escribana Pública (aparece una firma ilegible) (Aparece un sello que reza) Kelly Ann O'Hern Escribana Pública de New Jersey Mi Mandato vence el 8 de marzo del 2001 -----

(Aparece un sello ilegible)-----

[Luego del primer certificado notarial individual aparece lo siguiente] Escribano Público (en blanco) -----

[Luego del segundo certificado notarial individual aparece lo siguiente] Escribano Público (en blanco) -----

Certifico por la presente que lo que antecede es traducción fiel al español del documento original redactado en idioma inglés que tuve ante mí y al cual me remito En Buenos Aires, a los 11 días del mes de octubre de 1996 -----

Valeria Fiori Ugarte

VALERIA FIORI UGARTE
TRADUCTORA PUBLICA - INGLES
Mat. To. Xili Fo. 233 Cap. Fed
Insc. CT P CBA Nro 4416

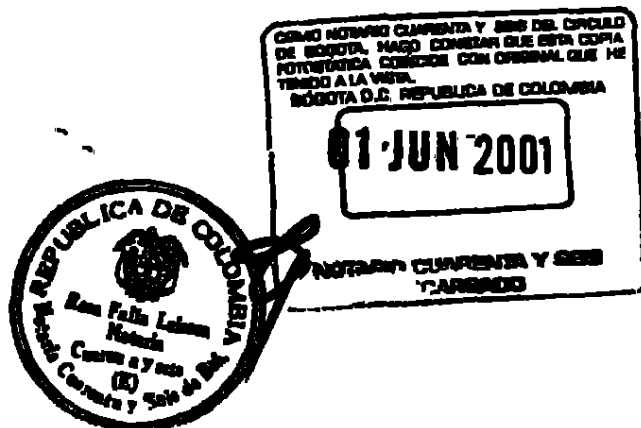


FIGRI UGARTE
A PUBLICA - INGLES
III Fo 233 Cap Fed
PCRA Nro 4416

Notario
Ext

15 de febrero de 2001 La presente fotocopia
fue rubricada en cada una de sus fojas se certifi-
ca la Autenticidad notarial Nro 100124205 Consta

Adrian J. Vestibulo
Notario
Ext





ACTUACION NOTARIAL

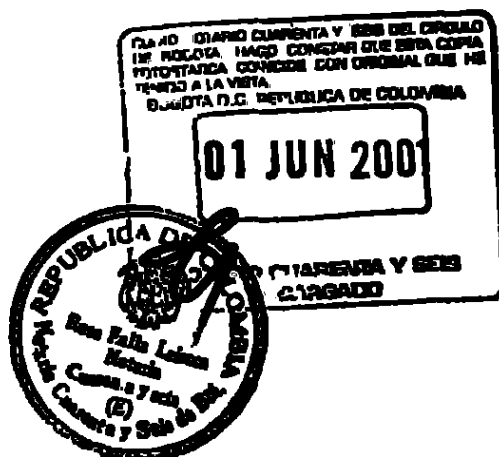


1041 784

F 009874803

En mi carácter de Escribano **ADSCRIPTO AL REGISTRO 1586 de Cap. Fed.**
CERTIFICO que el documento adjunto extendido en CINCO.- foja/s que sello
y rubrico es/son COPIA/S FIEL de su original que tengo a la vista doy fe
Buenos Aires 15 de Marzo de 2001 A solicitud de la
Sociedad para ser presentado ante quien corresponda.-

Ac 10 de Mayo
del 587
Buenos Aires



1042
1055

APOSTILLE

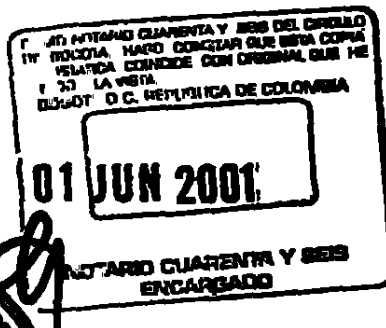
Convention de La Haye du 5 octobre 1961

- 1 PAIS *Republica Argentina* - - - - -
El presente documento publico
2 Ha sido firmado por **EDUARDO HECTOR PLAETSIER**
3 Quien actua en calidad de **CONSEJERO**
4 y esta revestido del sello/timbre del **COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CAPITAL FEDERAL** - - - - -
Certificado
5 en **LA CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES** 6 el dia **19 03 01**
7 por **EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CAPITAL FEDERAL**
8 bajo el numero **4-13027**
9 sello 10 firma



Eduardo H. Plaetsier
C PEDR
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

Convenio firmado el 2/7/97 entre el Ministerio de Relaciones Exteriores Comercio Internacional y Culto y los Colegios Notariales de la Republica Argentina sobre delegación de funciones de legalización (Apostilla)



288

LEGALIZACION



004754531

En la Ciudad Federal Republica Argentina

se que en virtud de las Leyes vigentes LEGALIZA la firma

ADRIANA BEATRIZ VESTILLEIRO

en el día de la fecha bajo

200103190715/6

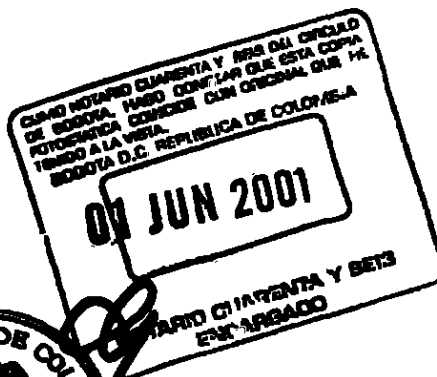
la presente legalización no juzga sobre

el contenido de la misma

Lunes 19 de marzo de 2001

Lunes 19 de marzo de 2001

EDUARDO HÉCTOR PLAETSIER
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO



NIT : 800176089-2

REC BO OFICIAL DE CAJA 01 34,909
FECHA JUNIO 4 DE 2001

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
JUAN P SEPULVEDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00.10 6	0588.08	04/06/2001	507 600 00

*** C O N C E P T O ***

CANT	RENT STICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
9-0	0005-01-01	SOLICITUDES	9 POR PALABRA ADICIONAL (A PARTIR D
		TOTAL	\$ 507 600 00

SON QUINIENTOS SIETE MIL SEISCIENTOS PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE Nº

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

1057

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado
MARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.
Abogada
CARLOS ENRIQUE TAMAYO S.
Ingeniero Industrial
SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica



Rodriguez Madrid & Asociados
NIT 830.038.010-1

PATENTES 1044
MARCAS
DERECHOS DE AUTOR
LICENCIAS DE USO
SOFTWARE
REGISTROS SANTANDER
NOMBRES DE DOMINIO
PATENTES
TRADEMARKS
COPYRIGHTS
LICENSING
SOFTWARE PROTECTION
SAFETY PERMITS
DOMAIN NAME

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01000514 00000003 Folios: 3
Fecha (FPO) 2001 04-06 16 11 01
Trámite 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 RESPUESTA
Dependencia: 2620 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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

REF EXPEDIENTE No 0001-00514
PATENTE "PIRAZOLO (4 3-e) DIAZEPINAS SUSTITUIDAS NOVEDOSAS
COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LAS CONTIENE, SU USO COMO
PRODUCTOS MEDICINALES Y PROCESO PARA PREPARARLAS"

Damos alcance al expediente citado en referencia, con el fin de presentar el documento de Cesion (Poder) debidamente legalizado de los tres (03) inventores de la patente citada en la referencia la cual fue solicitada, con fundamento juridico en lo establecido en el Articulo (26) Literal (k) de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones (CAN) previo el lleno de los requisitos allí establecidos, para lo cual anexamos dicho documento

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

Atentamente,

" RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
C C No 3 792.584-Cartagena
T P No 59 363 del C S J

Anexo - Lo anunciado

16X

NCT 0168

1 1 1 423

1045

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
AbogadoMARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.
AbogadaCARLOS ENRIQUE TAMAYO B.
Ingeniero IndustrialSANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica*Rodriguez Madrid & Asociados*

NIT 830.038.010-1

PATENTES

MARCAS

DERECHOS DE AUTOR

LICENCIAS DE USO

SOFTWARE

REGISTROS SANITARIOS

NOMBRES DE DOMINIO

PATENTS

TRADEMARKS

COPYRIGHTS

LICENSING

SOFTWARE PROTECTION

SANITARY PERMITS

DOMAIN NAME

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E S D

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion: 01000514 00000001

Folios: 252

Fecha (AMB): 2001-03-29 11:04:27

Trámite 002 PATENTES 0 1 REGISTRADO 329 COMPLETADO

Dependencia: PAPA 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 París, 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 cumplan los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París. A su vez, el artículo 4 del Convenio de París (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 * Teléfono 283 09 82 * Fax 334 72 84 - 341 70 03
E-mail: rodriguezmao@cable.net.co * Bogotá, D.C.

1059

1046

J. RODRIGUEZ MADRID
Abogado

MARIA ANGELICA RODRIGUEZ R.
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMAYO S.
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica



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

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

1 - Prioridad No.0000095

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 finalizada esta diligencia, ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal

Atentamente,

" 
RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
C G No 3 792 584-Cartagena
T P No 59 363 del C S J

Anexo - Lo anunciado