

OK



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

10 AM
0000

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

07-39097

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO "PIRAZOLOBENZODIAZEPINAS DISUSTITUIDAS
ÚTILES COMO INHIBIDORES DE CDK2 Y
ANGIOGÉNESIS, Y PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER
DE SENO, COLON, PULMÓN Y
PRÓSTATA"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 487/04; A61K 31/5517;
A61P 35/00

71. SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

72. BOGOTA, D.C. 13-05-2007

13-05-2007
Publicación

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-039097-00000-0000

Fecha: 2007-04-19 18:30:27

Tra. 11 PATENTE I/II

Dep. 2020 NUECREACION I

Act. 411 PRESENTACION

Eve: 379 FASE NACIONAL II

Folios: 263

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE:☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Gren zacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3284270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

④

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: LIU Jin-Jun; LUK Kin-Chun; PIZZOLATO Giacomo; REN Yi; THAKKAR Kshitij Chhabilbhai; WOJKULICH Peter Michael y ZHANG Zhuming.

Dirección: 50 Highmount Avenue, Warren, NJ 07059; 66 Evergreen Drive, North Caldwell, NJ 07008; 194 Forest Avenue, Glen Ridge, NJ 07028; 103 Rogers Avenue, Warren, NJ 07059; 167 Knollwood Terrace, Clifton, NJ 07012; 124 Rhoda Avenue, Nutley, NJ 07110 y 59 Wesley Road, Hillsborough, NJ 08844.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/E P2005/010853Fecha: 04/10/05Publicación Internacional No. WO 2006/040036 A1Fecha: 20/04/06

⑥

Título (54)

**"PIRAZOLOBENZODIAZEPINAS DISUSTITUIDAS ÚTILES COMO
INHIBIDORES DE CDK2 Y ANGIOGÉNESIS, Y PARA EL TRATAMIENTO DE
CÁNCER DE SENO, COLON, PULMÓN Y PRÓSTATA"**

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 487/04A61K 31/5517 A61P 37/06

⑧

PrioridadSI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

13/10/04

(31) Número de Solicitud

60/618,174

⑨

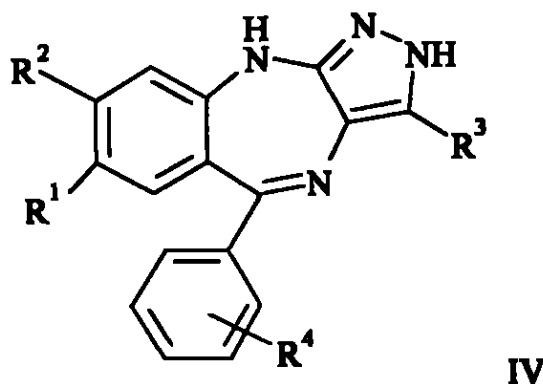
Comprobante de Pago No. 07 - 23.758**Fecha:** 22/03/07

10

ANEX S

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documentos de cesión de los inventores a HOFFMANN-LA ROCHE INC y documento de cesión de HOFFMANN-LA ROCHE INC a F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDARICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 23,758
FECHA : MARZO 22 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-039097-00000-0000
Fecha: 2007-04-19 16:30:27 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 263

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55738179	22/03/2007	6,327,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
	TOTAL :	\$ 482,000.00

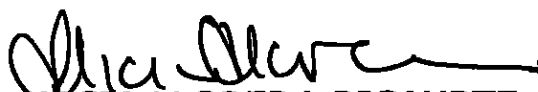
SOM: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presenta.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

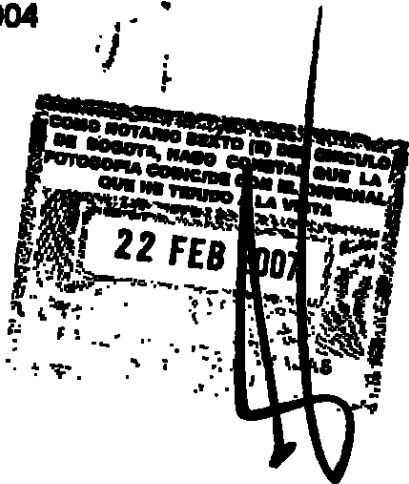
- 1. País: Suiza
- Este documento público
- 2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster
- 3. Actuando en calidad de notario público
- 4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

- 5. en Basel (Basilea)
- 6. el 18 de agosto 2004
- 7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt
- 8. bajo el No 8835/13376
- 9. Sello
- 10. Firma
- Cancillería de Estado
- Fdo.: firma ilegible
- de la ciudad de Basel (Basilea)
- Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uribecho
Maria Mercedes Uribecho T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

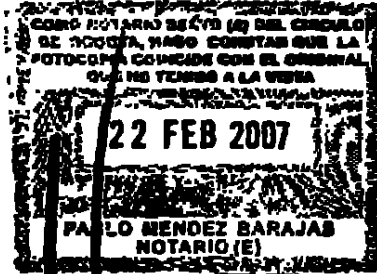
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

358651

2004 SET -3 P 12:12

Pena Uncochea
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JCS
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



5
A continuación abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representar ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistír, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

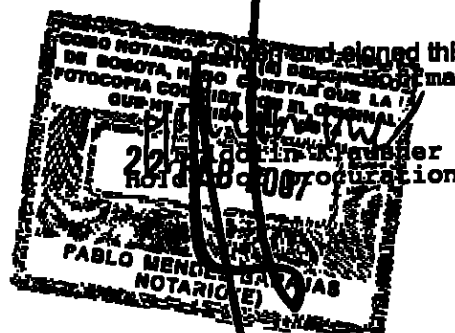
The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Sulza
Basilea

(ss)

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien deudamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la mencionada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 14 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss}

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Sulza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

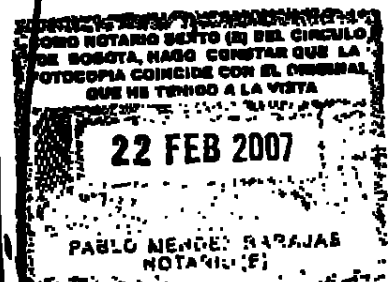
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



Allg. Prot. - 4 Na. 20



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by P. Kuster

3. in his/her function as att. notary

4. and certified by the seal of the Canton

Certified **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

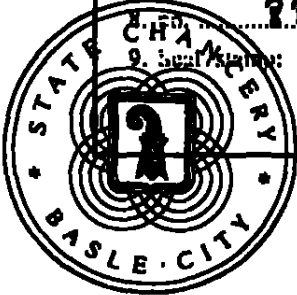
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. File No. 3335/13 276

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

R. Kuster



Refino Solos 9, 10 y 11

-Extinto

-Tuyetus

		F R M A T D E D I G I T A L I Z A C I N				Royni Technologies S.A. Integración Digital Investigación & 1999	
RELACION DE ANEXOS							
Expediente No				07039097		No de Follo	
Item				No de unidades			
1	CD						
2	DVD						
3	REVISTA						
4	LIBRO						
5	PERIODICO						
6	DISQUETES						
7	SOBRE DE MANILA						
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA			1			
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO						
10	OTROS:						
Observaciones: <i>Arte Final</i>							

a

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/010653

A. CLASIFICACION DE MATERIA
C07D487/04 A61K31/5517 A61P35/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

C07D A61K A61P

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, Dato WPI, PAJ, BIOSIS, Dato BEILSTEIN, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 00/64900 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2 de Noviembre de 2000 (2000-11-02) todo el documento	1-72

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional

12 de Diciembre de 2005

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

19/12/2005

Nombre y dirección de correo de ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk

Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,

Fax No. (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado

Eberhard, M

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Enero 2004)

42

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/EP2005/010653**Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)**

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber: Aunque las reivindicaciones 53-57 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2005/010653

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0064900	A	02-11-2000	
		AT 279413 T	15-10-2004
		AU 768667 B2	18-12-2003
		AU 4748000 A	10-11-2000
		BR 0009887 A	22-01-2002
		CA 2367704 A1	02-11-2000
		CN 1348455 A	08-05-2002
		CN 1603314 A	06-04-2005
		CZ 20013738 A3	14-08-2002
		DE 60014893 D1	18-11-2004
		DE 60014893 T2	13-10-2005
		DK 1185529 T3	07-02-2005
		EP 1185529 A1	13-03-2002
		ES 2228522 T3	16-04-2005
		HK 1046278 A1	12-08-2005
		HR 20010742 A1	31-12-2002
		HU 0300318 A2	28-06-2003
		JP 2002543081 T	17-12-2002
		MA 26782 A1	20-12-2004
		NO 20015065 A	18-10-2001
		NZ 514523 A	28-11-2003
		PL 354405 A1	12-01-2004
		PT 1185529 T	28-02-2005
		TR 200103016 T2	22-04-2002
		TW 585866 B	01-05-2004
		ZA 200108016 A	02-01-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/010653

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D487/04 A61K31/5517 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/64900 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2 November 2000 (2000-11-02) the whole document	1-72
☐ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention		
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone		
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art		
"Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 12 December 2005		Date of mailing of the international search report 19/12/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 8818 Patentieren 2 NL - 8280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-8016		Authorized officer Eberhard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/010653

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 53-57 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/010653

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0064900	A	02-11-2000	
		AT 279413 T	15-10-2004
		AU 768667 B2	18-12-2003
		AU 4748000 A	10-11-2000
		BR 0009887 A	22-01-2002
		CA 2367704 A1	02-11-2000
		CN 1348455 A	08-05-2002
		CN 1603314 A	06-04-2005
		CZ 20013738 A3	14-08-2002
		DE 60014893 D1	18-11-2004
		DE 60014893 T2	13-10-2005
		DK 1185529 T3	07-02-2005
		EP 1185529 A1	13-03-2002
		ES 2228522 T3	16-04-2005
		HK 1046278 A1	12-08-2005
		HR 20010742 A1	31-12-2002
		HU 0300318 A2	28-06-2003
		JP 2002543081 T	17-12-2002
		MA 26782 A1	20-12-2004
		NO 20015065 A	18-10-2001
		NZ 514523 A	28-11-2003
		PL 354405 A1	12-01-2004
		PT 1185529 T	28-02-2005
		TR 200103016 T2	22-04-2002
		TW 585866 B	01-05-2004
		ZA 200108016 A	02-01-2003

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
20 de Abril de 2006 (20.04.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/040036 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07D 487/04 (2006-01) A61P 35/00 (2006-01)
A61K 31/5517 (2006-01)

(74) Agente: KLEIN, Thomas; Grenzacherstrasse 124, CH-4070
Basel (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2005/010653

(22) Fecha de Registro Internacional: 4 de Octubre de 2005
(04.10.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
60/618,174 13 de Octubre de 2004 (13.10.2004) EP

(71) Solicitante (Para todos los estados designados excepto
US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH];
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventor; e

(75) Inventor/solicitante: (para US solamente): LIU, Jin-Jun
[US/US]; 50 Highmount Avenue, Warren, NJ 07059 (US).
LUK, Kin-Chun [US/US]; 66 Evergreen Drive, North
Caldwell, NJ 07006 (US). PIZZOLATO, Giacomo
[US/US]; 194 Forest Avenue, Glen Ridge, NJ 07028 (US).
REN, Yi [US/US]; 103 Rogers Avenue, Warren, NJ
07059 (US). THAKKAR, Kahlil Chhabilbhal [IN/US];
167 Knollwood Terrace, Clifton, NJ 07012 (US).
WOVKULICH, Peter, Michael [US/US]; 124 Rhoda
Avenue, Nutley, NJ 07110 (US). ZHANG, Zhuming
[CN/US]; 59 Wesley Road, Hillsborough, NJ 08844 (US).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma,
para toda clase de protección nacional requerida): AE, AG,
AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
SM, SY, TL, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

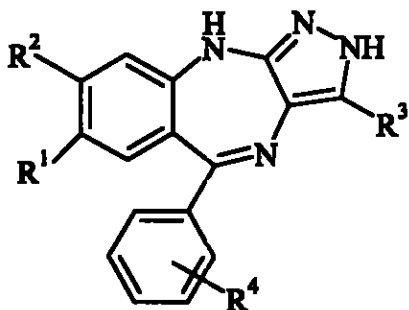
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra forma,
para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)
Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- Con reporte de Búsqueda Internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las
Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al
comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: PIRAZOLOBENZODIAZEPINAS DISUSTITUIDAS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE CDK2 Y
ANGIOGÉNESIS, Y PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE SENO, COLON, PULMÓN Y PRÓSTATA



(I)

(57) Resumen: La presente invención proporciona
compuestos de la fórmula (I) en la que R¹, R², R³ y R⁴
están descritos aquí. La invención proporciona también
síntesis para la obtención de tales compuestos y
composiciones farmacéuticas que los contienen. La
invención proporciona además métodos para inhibir
quinasas, en particular la CDK2, para inhibir la
angiogénesis y para tratar el cáncer, en particular el cáncer
de mama, de colon, de próstata y de pulmón.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
20 April 2006 (20.04.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/040036 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/84 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)

Avenue, Nutley, NJ 07110 (US). ZHANG, Zhiming
[CN/US]; 59 Wesley Road, Hillsborough, NJ 08844 (US).

(21) International Application Number:
PCT/EP2005/010653

(74) Agent: KLEIN, Thomas; Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basel (CH).

(22) International Filing Date: 4 October 2005 (04.10.2005)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/618,174 13 October 2004 (13.10.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFF-
MANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse
124, CH-4070 Basel (CH).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventors; and

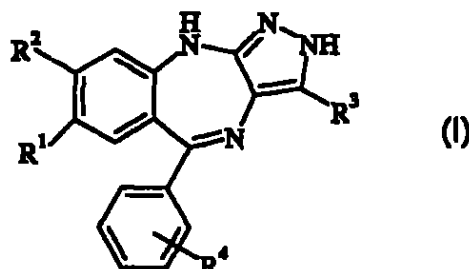
(75) Inventors/Applicants (for US only): LIU, Jin-Jun
[US/US]; 50 Highmount Avenue, Warren, NJ 07059
(US). LUK, Kin-Chun [US/US]; 66 Evergreen Drive,
North Caldwell, NJ 07006 (US). PEZZOLATO, Giacomo
[US/US]; 194 Forest Avenue, Glen Ridge, NJ 07028
(US). MEN, Yi [US/US]; 103 Rogers Avenue, Warren,
NJ 07059 (US). THAKKAR, Kahlitj Chhabilbhai
[IN/US]; 167 Knollwood Terrace, Clifton, NJ 07012 (US).
WOVKULICH, Peter, Michael [US/US]; 124 Rhoda

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: DISUBSTITUTED PYRAZOLOBENZODIAZEPINES USEFUL AS INHIBITORS FOR CDK2 AND ANGIOGENESIS,
AND FOR THE TREATMENT OF BREAST, COLON, LUNG AND PROSTATE CANCER



(57) Abstract: The present
invention provides compounds
of the formula (I) wherein R¹, R²,
R³ and R⁴ are described herein.
The invention also provides
syntheses for preparation of such
compounds and pharmaceutical
compositions containing them.
The invention further provides
methods for inhibiting kinases, in
particular CDK2, for inhibiting
angiogenesis, and for treating
cancers, in particular breast, colon,

prostate, and lung cancer.

WO 2006/040036 A1

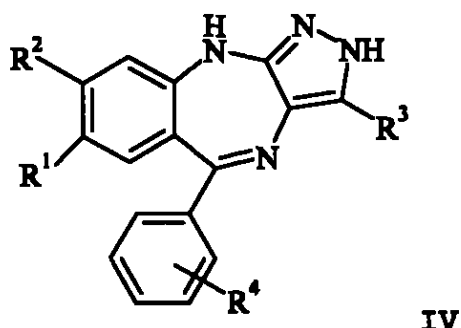
F

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

70

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula IV



en la que

5 R¹ es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN, C(O)N(R⁶)₂ u (OCH₂CH₂)_nOCH₃;

R² es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH, alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo, N(R⁶)₂, (OCH₂CH₂)_nOCH₃, O(CH₂)_nNR⁷R⁸ o $\text{O}(\text{CH}_2)_n - \text{C} \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ \text{N} \end{smallmatrix}$;

10 $\text{C} \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ \text{N} \end{smallmatrix}$ es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o C(O)OR⁶; o bien

R¹ y R² juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones;

R³ es hidrógeno o alquilo;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, alquilo o alcoxi;

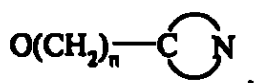
15 cada R⁶ con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

R⁷ y R⁸ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones

20 que está opcionalmente sustituido por alquilo;

cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R2 es



3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que R1 es halógeno.

5 4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R1 es ciano.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R2 es $\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{NR}_7\text{R}_8$.

6. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R7 y
10 R8 junto con el átomo de N al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones.

7. Un compuesto de la reivindicación 6, en el que R1 es halógeno.

8. Un compuesto de la reivindicación 7, elegido entre
15

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina y
7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

20 9. Un compuesto de la reivindicación 6, en el que R1 es ciano.

10. Un compuesto de la reivindicación 9, elegido entre:
5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina y
25 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi))-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

11. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R7 y
no son dependencias entre sí son hidrógeno, alquilo o alco

70

12. Un compuesto de la reivindicación 11, en el que R1 es halógeno.

13. Un compuesto de la reivindicación 11, en el que R1 es ciano.

5 14. Un compuesto de la reivindicación 13, que es la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(2-((2-metoxietil)metil-amino)-etoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

15. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R2 es N(R6)2.

10 16. Un compuesto de la reivindicación 15, en el que R1 es halógeno.

17. Un compuesto de la reivindicación 16, que es la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-N,N-dimetilamino-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

15 18. Un compuesto de la reivindicación 15, en el que R1 es ciano.

19. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R2 es halógeno, alquilo o alquilo sustituido por halógeno.

20 20. Un compuesto de la reivindicación 19, en el que R1 es alquilo.

21. Un compuesto de la reivindicación 20, elegido entre:

8-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7-dimetil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina y

25 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7,8-trimetil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

22. Un compuesto de la reivindicación 19, en el que R1 es halógeno.

73

24. Un compuesto de la reivindicación 23, elegido entre:

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-fluor-7-metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

5 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-8-trifluormetil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina; y

8-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

25. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R2
10 es hidroxilo, alcoxi o alcoxi sustituido por halógeno.

26. Un compuesto de la reivindicación 25, en el que R1 es halógeno.

27. Un compuesto de la reivindicación 26, elegido entre:

15 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

20 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-etoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina; y

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-(1-metiletoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

25 28. Un compuesto de la reivindicación 27, que es la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

29. Un compuesto de la reivindicación 25, en el que R1

[3,4-b] [1,4]benzodiazepina;

1,2-dihidro-3,7-dimetil-8-metoxi-5-fenil-pirazolo[3,4-b]-
[1,4]benzodiazepina;

1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-5-(2-metoxifenil)-3-metil-pirazolo-
5 [3,4-b] [1,4]benzodiazepina;
5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-8-(1-metiletoxi)-3-me-
til-pirazolo[3,4-b] [1,4]benzodiazepina; y
5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-(1-metiletoxi)-3-
metil-pirazolo[3,4-b] [1,4]benzodiazepina.

10 31. Un compuesto de la reivindicación 25, en el que R1
es alquilo.

32. Un compuesto de la reivindicación 31, que es la 5-
(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7-dimetil-8-metoxi-pirazolo[3,4-
b] [1,4]benzodiazepina.

15 33. Un compuesto de la reivindicación 25, en el que R1
es $O(CH_2)_nOCH_3$.

34. Un compuesto de la reivindicación 33, que es la 5-
(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-metoxietoxi-3-metil-pi-
razolo[3,4-b] [1,4]benzodiazepina.

20 35. Un compuesto de la reivindicación 25, en el que R1
es ciano.

36. Un compuesto de la reivindicación 35, que es la 5-
(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-metoxi-3-metil-pirazolo-
[3,4-b] [1,4]benzodiazepina.

25 37. Un compuesto de la reivindicación 25, en el que R1
es $NH_2C(O)$.

38. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R2
es fenilo.

40. Un compuesto de la reivindicación 39, que es la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-8-fenil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

41. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R2 es (OCH₂CH₂)_nOCH₃.

42. Un compuesto de la reivindicación 41, en el que R1 es halógeno.

43. Un compuesto de la reivindicación 42, que es la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxietoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

44. Un compuesto de la reivindicación 41, en el que R1 es alcoxi.

45. Un compuesto de la reivindicación 44, que es la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-8-metoxietoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

46. Un compuesto de la reivindicación 41, en el que R1 es ciano.

47. Un compuesto de la reivindicación 46, elegido entre:

5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-metoxietoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina y

5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

48. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R1 y R2 forman, juntos, un anillo dioxolano.

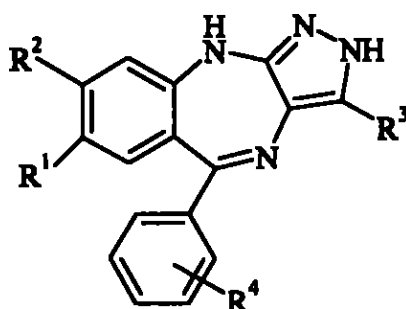
49. Un compuesto de la reivindicación 48, que es la 5-(2-clorofenil)-8,10-dihidro-7-metil-1,3-dioxolo[4,5-h]pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

24

51. Un compuesto de la reivindicación 50, elegido entre:

- 5- (2-clorofenil) -1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-pirazolo[3,4-b] [1,4]benzodiazepina;
 5 5- (2-clorofenil) -1,2-dihidro-8-metoxi-7-metil-pirazolo[3,4-b] [1,4]benzodiazepina; y
 5- (2-clorofenil) -1,2-dihidro-7-ciano-8-metoxi-pirazolo[3,4-b] [1,4]benzodiazepina.

52. Una composición farmacéutica de la reivindicación 1, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula IV



en la que

R¹ es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN,
 15 C(O)N(R⁶)₂ u (OCH₂CH₂)_nOCH₃;

R² es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH, alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo,

N(R⁶)₂, (OCH₂CH₂)_nOCH₃, O(CH₂)_nNR⁷R⁸ o $\text{O}(\text{CH}_2)_n - \text{C} \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ \text{N} \end{smallmatrix}$;



es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o C(O)OR⁶; o bien

R¹ y R² juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones;

R³ es hidrógeno o alquilo;

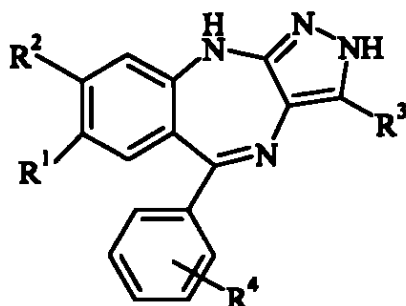
25

R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por alquilo;

5 cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y m es 2, 3 ó 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

53. Un método para inhibir la angiogénesis en un pa-
 10 ciente que tenga un tumor, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula IV



en la que

15 R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN, $C(O)N(R^6)_2$ u $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$;

R^2 es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH, alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo, $N(R^6)_2$, $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_nNR^7R^8$ o $O(CH_2)_n-C \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ N \end{smallmatrix}$;

20 $C \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ N \end{smallmatrix}$ es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o $C(O)OR^6$; o bien

R^1 y R^2 juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones;

cada R^6 con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

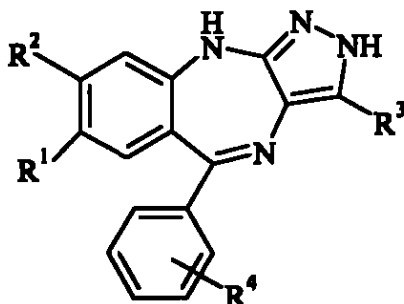
R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por alquilo;

cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y

m es 2, 3 ó 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

54. Un método para el tratamiento del cáncer de mama en una paciente, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula IV



en la que

R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN, $C(O)N(R^6)_2$ u $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$;

R^2 es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH, alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo,

$N(R^6)_2$, $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_mNR^7R^8$ o $O(CH_2)_n-C-N$;

$C-N$ es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o $C(O)OR^6$; o bien

R^1 y R^2 juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones;

cada R^6 con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

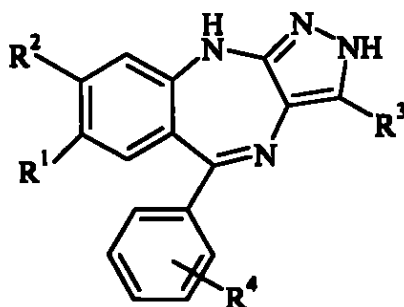
R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por alquilo;

cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y

m es 2, 3 ó 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55. Un método para el tratamiento del cáncer de próstata en un paciente, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula IV



en la que

R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN, $C(O)N(R^6)_2$ u $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$;

R^2 es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH, alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo,

$N(R^6)_2$, $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_mNR^7R^8$ o $O(CH_2)_n-C-N$;

$C-N$ es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o $C(O)OR^6$; o bien

R^1 y R^2 juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones;

cada R^6 con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

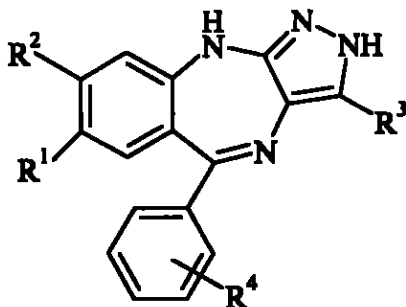
R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por alquilo;

cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y

m es 2, 3 ó 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

56. Un método para el tratamiento del cáncer de colon en un paciente, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula IV



en la que

R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN, $C(O)N(R^6)_2$ u $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$;

R^2 es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH, alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo,

$N(R^6)_2$, $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_mNR^7R^8$ o $O(CH_2)_n-C-N$;

$C-N$ es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o $C(O)OR^6$; o bien

R^1 y R^2 juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones;

cada R^6 con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

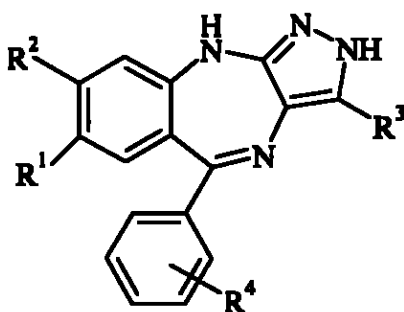
R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por alquilo;

cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y

m es 2, 3 ó 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

57. Un método para el tratamiento del cáncer de pulmón en un paciente, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula IV



en la que

R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH , COO -alquilo, CN , $\text{C(O)N(R}^6)_2$ u $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$;

R^2 es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH , alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo,

$\text{N(R}^6)_2$, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$, $\text{O(CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^8$ o $\text{O(CH}_2)_n\text{—C(N)}_2$;

C(N)_2 es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o C(O)OR^6 ; o bien

cada R^6 con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno

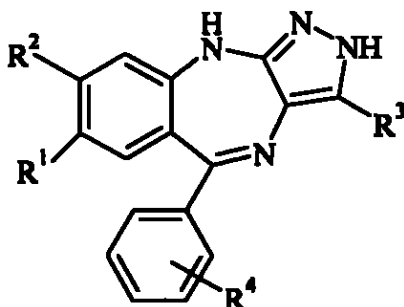
5 al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por alquilo;

cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y

m es 2, 3 ó 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 58. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula IV



en el que

R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN, 15 $C(O)N(R^6)_2$ u $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$;

R^2 es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH, alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo,

$N(R^6)_2$, $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_mNR^7R^8$ o $O(CH_2)_n-C \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ N \end{smallmatrix}$;



20 es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o $C(O)OR^6$; o bien

R^1 y R^2 juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones;

cada R⁶ con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

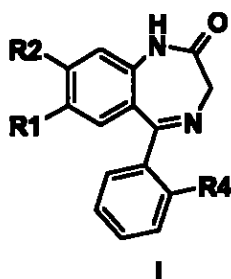
R⁷ y R⁸ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por alquilo;

cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y

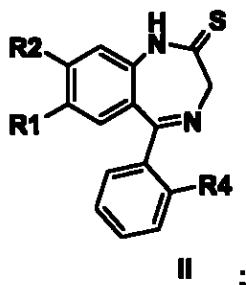
m es 2, 3 ó 4;

dicho proceso consiste en:

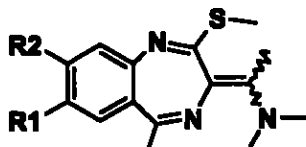
(a) convertir una lactama de benzodiazepina de la fórmula I



en una tiolactama de la fórmula II



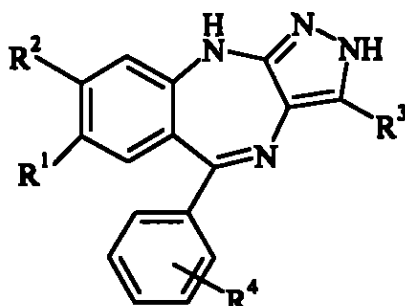
(b) hacer reaccionar la tiolactama de la fórmula II con el dimetil-acetal de la N,N-dimetil-acetamida para obtener un compuesto de la fórmula III



32

(c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula III con hidrazina para obtener un compuesto de la fórmula IV.

59. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula IV



5

en el que

R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN, $C(O)N(R^6)_2$ u $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$;

R^2 es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH, alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo,

10

$N(R^6)_2$, $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_nNR^7R^8$ o $O(CH_2)_n-C \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ N \end{smallmatrix}$;



es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o $C(O)OR^6$; o bien

R^1 y R^2 juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones;

15 R^3 es hidrógeno o alquilo;

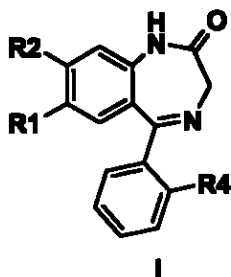
R^4 es hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , alquilo o alcoxi;

cada R^6 con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

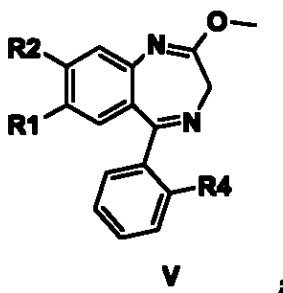
R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por alquilo;

20

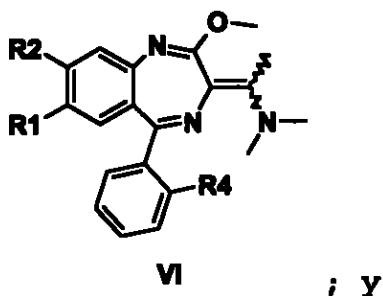
(a) convertir una lactama de benzodiazepina de la fórmula I



en el correspondiente éter O-metílico de la fórmula V

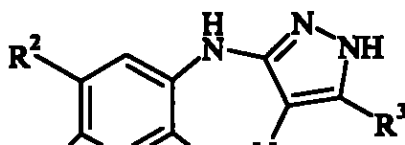


5 (b) hacer reaccionar el éter de la fórmula V con el dimetil-acetal de la N,N-dimetil-acetamida para formar un compuesto de la fórmula VI



(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI con hidra-
10 zina para formar un compuesto de la fórmula IV.

60. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula
IV



34

en la que

R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN, $C(O)N(R^6)_2$ u $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$;

R^2 es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH, alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo,

$N(R^6)_2$, $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_mNR^7R^8$ o $O(CH_2)_n-C \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ N \end{smallmatrix}$;



es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o $C(O)OR^6$; o bien

R^1 y R^2 juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , alquilo o alcoxi;

cada R^6 con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

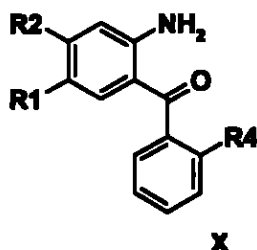
R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por alquilo;

cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y

m es 2, 3 ó 4;

dicho proceso consiste en:

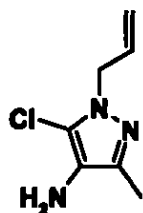
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula X



con un derivado amino-cloro-pirazol de la fórmula XIII

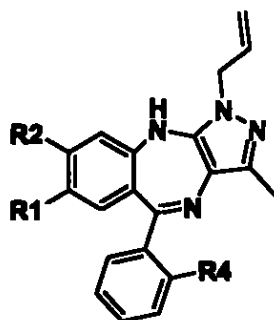
39

35



XIII

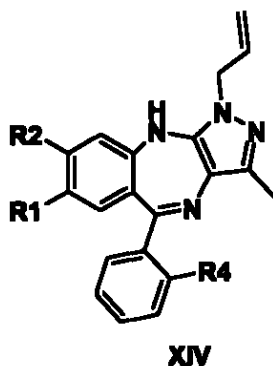
para obtener un compuesto de la fórmula XIV



XIV ; y

(b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula XIV en presencia de hidruro de diisobutil-aluminio y de un catalizador de níquel para producir un compuesto de la fórmula IV.

61. Un compuesto de la fórmula XIV



XIV

10 en la que

R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN, $C(O)N(R^6)_2$ u $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$;



es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o C(O)OR⁶; o bien

R¹ y R² juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, alquilo o alcoxi;

5 cada R⁶ con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

R⁷ y R⁸ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones

10 que está opcionalmente sustituido por alquilo;

cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y

m es 2, 3 ó 4.

62. Un compuesto de la reivindicación 61, elegido entre:

15 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7,8-trimetil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

20 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

8-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-3,7-dimetil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

25 1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-5-(2-metoxifenil)-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

5-(2-clorofenil)-8,10-dihidro-7-metil-1,3-dioxolo[4,5-h]pira-

37

63. Un compuesto de la reivindicación 61, elegido entre:

- 5- (2-clorofenil) -1,2-dihidro-8-fluor-7-metoxi-3-metil-1- (2-propenil) -pirazolo[3,4-b] [1,4]benzodiazepina;
- 5 5- (2-clorofenil) -1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-1- (2-propenil) -8-trifluormetil-pirazolo[3,4-b] [1,4]benzodiazepina;
- 5- (2-clorofenil) -1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-8-fenil-1- (2-propenil) -pirazolo[3,4-b] [1,4]benzodiazepina;
- 5- (2-clorofenil) -1,2-dihidro-7-metoxi-8-metoxietoxi-3-metil-
- 10 1- (2-propenil) -pirazolo[3,4-b] [1,4]benzodiazepina;
- 8-cloro-5- (2-clorofenil) -1,2-dihidro-3,7-dimetil-1- (2-propenil) -pirazolo[3,4-b] [1,4]benzodiazepina;
- 5- (2-clorofenil) -1,2-dihidro-7-metoxi-8- (1-metiletoxi) -3-metil-1- (2-propenil) -pirazolo[3,4-b] [1,4]benzodiazepina;
- 15 5- (2-clorofenil) -1,2-dihidro-8-metoxi-7- (1-metiletoxi) -3-metil-1- (2-propenil) -pirazolo[3,4-b] [1,4]benzodiazepina; y
- 5- (2-clorofenil) -1,2-dihidro-8-metoxi-7-metoxietoxi-3-metil-1- (2-propenil) -pirazolo[3,4-b] [1,4]benzodiazepina.

64. Un compuesto de la fórmula IV según la reivindicación 1, en la que

R⁴ es orto-cloro; y

R¹, R² y R³ tienen los significados definidos en la reivindicación 1.

65. Un compuesto de la fórmula IV según la reivindicación 1, en la que

R³ es metilo;

R⁴ es orto-cloro; y

R¹ y R² tienen los significados definidos en la reivin-

40

R¹ es halógeno o -CN

R³ es metilo;

R⁴ es orto-cloro; y

R² tiene el significado definido en la reivindicación

5 1.

67. Un compuesto de la fórmula IV según la reivindicación 1 para el tratamiento del cáncer, en particular el cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon y cáncer de pulmón.

10 68. El uso de un compuesto de la fórmula IV según la reivindicación 1 para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento del cáncer, en particular del cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon y cáncer de pulmón.

15 69. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula IV según la reivindicación 1 junto con adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

20 70. La composición farmacéutica según la reivindicación 69 para el tratamiento del cáncer, en particular del cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de colon y cáncer de pulmón.

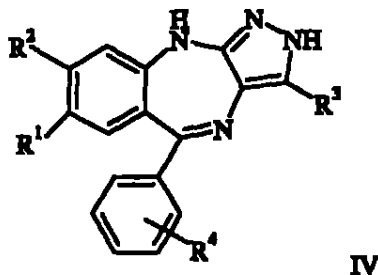
71. Un compuesto de la fórmula IV según la reivindicación 1 cuando se obtiene por un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones de 58 a 60.

25 72. Los nuevos compuestos, composiciones, procesos y usos sustancialmente como se han descrito aquí anteriormente.

44

Claims

1. A compound of formula IV



wherein

- 5 R^1 is alkyl, alkoxy, halogen, COOH , COOAlkyl , CN , $\text{C(O)N(R}^6)_2$, or $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$;
 R^2 is alkyl, halogen, alkyl substituted by halogen, OH , alkoxy, alkoxy substituted by
 halogen, phenyl, $\text{N(R}^6)_2$, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$, $\text{O(CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^8$, or $\text{O(CH}_2)_n\text{—C—N}$;
 C—N is a 6-membered heterocycle optionally substituted by alkyl or C(O)OR^6 ;
 10 or R^1 and R^2 together form a 5-membered heterocyclic ring;
 R^3 is hydrogen or alkyl;
 R^4 is hydrogen, halogen, CN , NO_2 , alkyl, or alkoxy;
 each R^6 is independently hydrogen or alkyl;
 R^7 and R^8 are each independently hydrogen, alkyl, or alkoxyalkyl, or R^7 and R^8 taken
 15 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 6-membered
 heterocycle which is optionally substituted by alkyl;
 each n is independently 1, 2, or 3; and
 m is 2, 3, or 4;
 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 20 2. A compound of claim 1, wherein R^2 is $\text{O(CH}_2)_n\text{—C—N}$.

40

- 121 -

3. A compound of claim 2, wherein R1 is halogen.
4. A compound of claim 1, wherein R1 is cyano.
5. A compound of claim 1, wherein R2 is O(CH₂)_mNR₇R₈.
6. A compound of claim 5, wherein R7 and R8 together with the N atom to
5 which they are attached form a 6-membered heterocycle.
7. A compound of claim 6, wherein R1 is halogen.
8. A compound of claim 7, selected from
5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-fluoro-8-(3-(4-morpholinyl)propoxy))-3-methyl-
pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine and
10 7-bromo-5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-8-(3-(4-morpholinyl)propoxy))-3-methyl-
pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.
9. A compound of claim 6, wherein R1 is cyano.
10. A compound of claim 9, selected from
5-(2-chlorophenyl)-7-cyano-1,2-dihydro-8-(3-(4-morpholinyl)propoxy))-3-methyl-
15 pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine and
5-(2-chlorophenyl)-7-cyano-1,2-dihydro-8-(2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethoxy))-3-methyl-
pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.
11. A compound of claim 5, wherein R7 and R8 are each independently
hydrogen, alkyl, or alkoxyalkyl.
- 20 12. A compound of claim 11, wherein R1 is halogen.
13. A compound of claim 11, wherein R1 is cyano.

43

41

- 122 -

14. A compound of claim 13, which is 5-(2-chlorophenyl)-7-cyano-1,2-dihydro-8-(2-((2-methoxyethyl)methylamino)-ethoxy)-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.
15. A compound of claim 1, wherein R2 is N(R6)2.
- 5 16. A compound of claim 15, wherein R1 is halogen.
17. A compound of claim 16, which is 5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-fluoro-8-N,N-dimethylamino-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.
18. A compound of claim 15, wherein R1 is cyano.
19. A compound of claim 1, wherein R2 is halogen, alkyl, or alkyl substituted
10 by halogen.
20. A compound of claim 19, wherein R1 is alkyl.
21. A compound of claim 20, selected from
8-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-3,7-dimethyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine and
15 5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-3,7,8-trimethyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.
22. A compound of claim 19, wherein R1 is halogen.
23. A compound of claim 19, wherein R1 is alkoxy.
24. A compound of claim 23, selected from
5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-8-fluoro-7-methoxy-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine;
20 5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-methoxy-3-methyl-8-trifluoromethyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine; and

44

42

- 123 -

8-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-methoxy-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.

25. A compound of claim 1, wherein R2 is hydroxy, alkoxy, or alkoxy substituted by halogen.

5 26. A compound of claim 25, wherein R1 is halogen.

27. A compound of claim 26, selected from
7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-8-methoxy-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine;
7-bromo-5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-8-methoxy-3-methyl-pyrazolo
10 [3,4-b][1,4]benzodiazepine;
5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine;
5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-fluoro-8-ethoxy-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine; and
15 5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-fluoro-8-(1-methylethoxy)-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.

28. A compound of claim 27, which is 5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.

29. A compound of claim 25, wherein R1 is alkoxy.

20 30. A compound of claim 29, selected from
5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7,8-dimethoxy-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine;
1,2-dihydro-3,7-dimethyl-8-methoxy-5-phenyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine;
1,2-dihydro-7,8-dimethoxy-5-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-pyrazolo[3,4-
25 b][1,4]benzodiazepine;
5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-methoxy-8-(1-methylethoxy)-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine; and

45

- 124 -

5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-8-methoxy-7-(1-methylethoxy)-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.

31. A compound of claim 25, wherein R1 is alkyl.

32. A compound of claim 31, which is 5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-3,7-dimethyl-8-methoxy-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.

33. A compound of claim 25, wherein R1 is $O(CH_2)_nOCH_3$.

34. A compound of claim 33, which is 5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-8-methoxy-7-methoxyethoxy-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.

35. A compound of claim 25, wherein R1 is cyano.

10 36. A compound of claim 35, which is 5-(2-chlorophenyl)-7-cyano-1,2-dihydro-8-methoxy-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.

37. A compound of claim 25, wherein R1 is $NH_2C(O)$.

38. A compound of claim 1, wherein R2 is phenyl.

39. A compound of claim 38, wherein R1 is alkoxy.

15 40. A compound of claim 39, which is 5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-methoxy-3-methyl-8-phenyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.

41. A compound of claim 1, wherein R2 is $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$.

42. A compound of claim 41, wherein R1 is halogen.

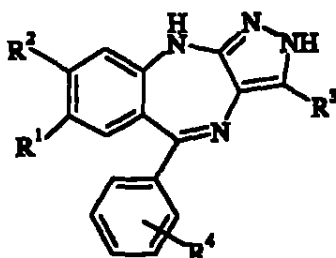
44

- 125 -

43. A compound of claim 42, which is 5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-fluoro-8-methoxyethoxy-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.
44. A compound of claim 41, wherein R1 is alkoxy.
45. A compound of claim 44, which is 5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-methoxy-8-methoxyethoxy-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine
46. A compound of claim 41, wherein R1 is cyano.
47. A compound of claim 46, selected from
5-(2-chlorophenyl)-7-cyano-1,2-dihydro-8-methoxyethoxy-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine and
10 5-(2-chlorophenyl)-7-cyano-1,2-dihydro-8-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)-3-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.
48. A compound of claim 1, wherein R1 and R2 together form a dioxolane ring.
49. A compound of claim 48, which is 5-(2-chlorophenyl)-8,10-dihydro-7-methyl-1,3-dioxolo[4,5-b]pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.
50. A compound of claim 1, wherein R3 is hydrogen.
51. A compound of claim 50, selected from
5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine;
5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-8-methoxy-7-methyl-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine; and
20 5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-cyano-8-methoxy-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.
52. A pharmaceutical composition of claim 1, comprising a therapeutically effective amount of a compound of formula IV

45

- 126 -



wherein

R^1 is alkyl, alkoxy, halogen, COOH, COOAlkyl, CN, $C(O)N(R^6)_2$, or $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$;

5 R^2 is alkyl, halogen, alkyl substituted by halogen, OH, alkoxy, alkoxy substituted by

halogen, phenyl, $N(R^6)_2$, $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_mNR^7R^8$, or $O(CH_2)_n-C-N$;



is a 6-membered heterocycle optionally substituted by alkyl or $C(O)OR^6$;

or R^1 and R^2 together form a 5-membered heterocyclic ring;

R^3 is hydrogen or alkyl;

10 R^4 is hydrogen, halogen, CN, NO_2 , alkyl, or alkoxy;

each R^6 is independently hydrogen or alkyl;

R^7 and R^8 are each independently hydrogen, alkyl, or alkoxyalkyl, or R^7 and R^8 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 6-membered heterocycle which is optionally substituted by alkyl;

15 each n is independently 1, 2, or 3; and

m is 2, 3, or 4;

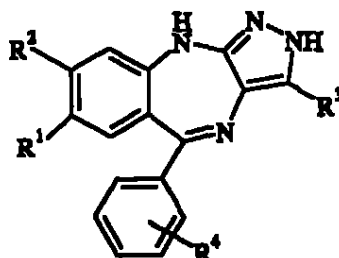
or a pharmaceutically acceptable salt thereof

and a pharmaceutically acceptable carrier.

53. A method of inhibiting angiogenesis in a patient having a tumor
20 comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula IV

- 127 -

46



wherein

R^1 is alkyl, alkoxy, halogen, COOH , COOAlkyl , CN , $\text{C(O)N(R}^6)_2$, or $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$;

- 5 R^2 is alkyl, halogen, alkyl substituted by halogen, OH , alkoxy, alkoxy substituted by

halogen, phenyl, $\text{N(R}^6)_2$, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$, $\text{O(CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^8$, or $\text{O(CH}_2)_n\text{—}\text{C}\text{---}\text{N}$;



is a 6-membered heterocycle optionally substituted by alkyl or C(O)OR^6 ;

or R^1 and R^2 together form a 5-membered heterocyclic ring;

R^3 is hydrogen or alkyl;

- 10 R^4 is hydrogen, halogen, CN , NO_2 , alkyl, or alkoxy;

each R^6 is independently hydrogen or alkyl;

R^7 and R^8 are each independently hydrogen, alkyl, or alkoxyalkyl, or R^7 and R^8 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 6-membered heterocycle which is optionally substituted by alkyl;

- 15 each n is independently 1, 2, or 3;

m is 2, 3, or 4;

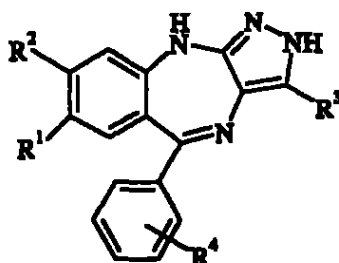
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

54. A method of treating breast cancer in a patient comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula IV

47

47

- 128 -



wherein

R^1 is alkyl, alkoxy, halogen, COOH, COOAlkyl, CN, $C(O)N(R^6)_2$, or $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$;

5 R^2 is alkyl, halogen, alkyl substituted by halogen, OH, alkoxy, alkoxy substituted by

halogen, phenyl, $N(R^6)_2$, $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_mNR^7R^8$, or $O(CH_2)_n-C-N$;



is a 6-membered heterocycle optionally substituted by alkyl or $C(O)OR^6$;

or R^1 and R^2 together form a 5-membered heterocyclic ring;

R^3 is hydrogen or alkyl;

10 R^4 is hydrogen, halogen, CN, NO_2 , alkyl, or alkoxy;

each R^6 is independently hydrogen or alkyl;

R^7 and R^8 are each independently hydrogen, alkyl, or alkoxyalkyl, or R^7 and R^8 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 6-membered heterocycle which is optionally substituted by alkyl;

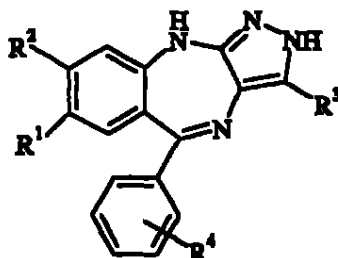
15 each n is independently 1, 2, or 3; and

m is 2, 3, or 4;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

55. A method of treating prostate cancer in a patient comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula IV

- 129 -



wherein

R^1 is alkyl, alkoxy, halogen, COOH , COOAlkyl , CN , $\text{C(O)N(R}^6)_2$, or $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$;

5 R^2 is alkyl, halogen, alkyl substituted by halogen, OH , alkoxy, alkoxy substituted by

halogen, phenyl, $\text{N(R}^6)_2$, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$, $\text{O(CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^8$, or $\text{O(CH}_2)_n\text{—C—N}$;



is a 6-membered heterocycle optionally substituted by alkyl or C(O)OR^6 ;

or R^1 and R^2 together form a 5-membered heterocyclic ring;

R^3 is hydrogen or alkyl;

10 R^4 is hydrogen, halogen, CN , NO_2 , alkyl, or alkoxy;

each R^6 is independently hydrogen or alkyl;

R^7 and R^8 are each independently hydrogen, alkyl, or alkoxyalkyl, or R^7 and R^8 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 6-membered heterocycle which is optionally substituted by alkyl;

15 each n is independently 1, 2, or 3; and

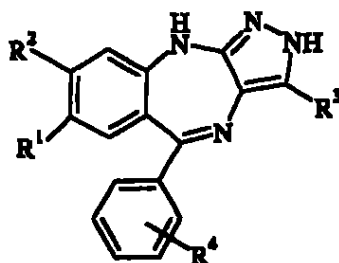
m is 2, 3, or 4;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

56. A method of treating colon cancer in a patient comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula IV

49

- 130 -



wherein

R^1 is alkyl, alkoxy, halogen, COOH , COOAlkyl , CN , $\text{C(O)N(R}^6)_2$, or $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$;

- 5 R^2 is alkyl, halogen, alkyl substituted by halogen, OH , alkoxy, alkoxy substituted by halogen, phenyl, $\text{N(R}^6)_2$, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$, $\text{O(CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^8$, or $\text{O(CH}_2)_n\text{—C}_6\text{H}_4\text{N}$;



is a 6-membered heterocycle optionally substituted by alkyl or C(O)OR^4 ;

or R^1 and R^2 together form a 5-membered heterocyclic ring;

R^3 is hydrogen or alkyl;

- 10 R^4 is hydrogen, halogen, CN , NO_2 , alkyl, or alkoxy;

each R^6 is independently hydrogen or alkyl;

R^7 and R^8 are each independently hydrogen, alkyl, or alkoxyalkyl, or R^7 and R^8 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 6-membered heterocycle which is optionally substituted by alkyl;

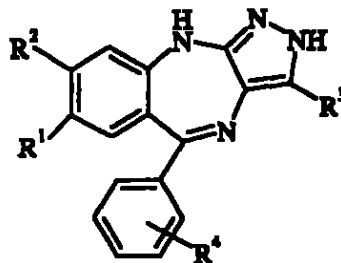
- 15 each n is independently 1, 2, or 3; and

m is 2, 3, or 4;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

57. A method of treating lung cancer in a patient comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula IV

58



wherein

R^1 is alkyl, alkoxy, halogen, COOH , COOAlkyl , CN , $\text{C(O)N(R}^6)_2$, or $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$;

- 5 R^2 is alkyl, halogen, alkyl substituted by halogen, OH , alkoxy, alkoxy substituted by halogen, phenyl, $\text{N(R}^6)_2$, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$, $\text{O(CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^8$, or $\text{O(CH}_2)_2\text{—C(N)}_2$;



is a 6-membered heterocycle optionally substituted by alkyl or C(O)OR^6 ;

or R^1 and R^2 together form a 5-membered heterocyclic ring;

R^3 is hydrogen or alkyl;

- 10 R^4 is hydrogen, halogen, CN , NO_2 , alkyl, or alkoxy;

each R^6 is independently hydrogen or alkyl;

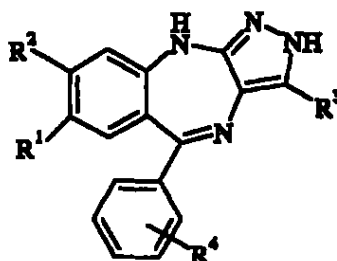
R^7 and R^8 are each independently hydrogen, alkyl, or alkoxyalkyl, or R^7 and R^8 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 6-membered heterocycle which is optionally substituted by alkyl;

- 15 each n is independently 1, 2, or 3; and

m is 2, 3, or 4;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

58. A process for preparing a compound of formula IV



wherein

R^1 is alkyl, alkoxy, halogen, COOH, COOAlkyl, CN, $C(O)N(R^6)_2$, or

5 $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$;

R^2 is alkyl, halogen, alkyl substituted by halogen, OH, alkoxy, alkoxy substituted by

halogen, phenyl, $N(R^6)_2$, $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_mNR^7R^8$, or $O(CH_2)_n-C-N$;



is a 6-membered heterocycle optionally substituted by alkyl or $C(O)OR^6$;

or R^1 and R^2 together form a 5-membered heterocyclic ring;

10 R^3 is hydrogen or alkyl;

R^4 is hydrogen, halogen, CN, NO_2 , alkyl, or alkoxy;

each R^6 is independently hydrogen or alkyl;

R^7 and R^8 are each independently hydrogen, alkyl, or alkoxyalkyl, or R^7 and R^8 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 6-membered

15 heterocycle which is optionally substituted by alkyl;

each n is independently 1, 2, or 3; and

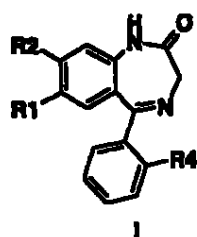
m is 2, 3, or 4;

said process comprising

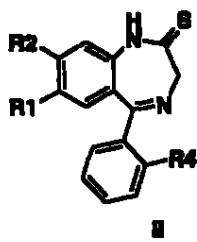
(a) converting a benzodiazepine lactam of formula I

52

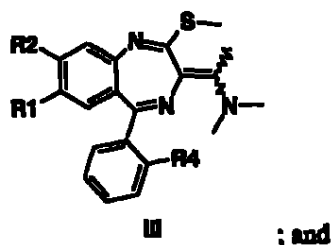
- 133 -



to a thiolactam of formula II



(b) reacting the thiolactam of formula II with the dimethyl acetal of N,N-dimethyl
5 acetamide to form a compound of formula III

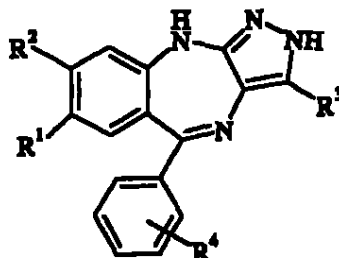


(c) reacting the compound of formula III with hydrazine to form a compound of
formula IV.

53

53

59. A process for preparing a compound of formula IV



wherein

5 R^1 is alkyl, alkoxy, halogen, COOH, COOAlkyl, CN, C(O)N(R⁶)₂, or (OCH₂CH₂)_nOCH₃;

R^2 is alkyl, halogen, alkyl substituted by halogen, OH, alkoxy, alkoxy substituted by

halogen, phenyl, N(R⁶)₂, (OCH₂CH₂)_nOCH₃, O(CH₂)_mNR⁷R⁸, or $O(CH_2)_n-C-N$;



is a 6-membered heterocycle optionally substituted by alkyl or C(O)OR⁶;

10 or R^1 and R^2 together form a 5-membered heterocyclic ring;

R^3 is hydrogen or alkyl;

R^4 is hydrogen, halogen, CN, NO₂, alkyl, or alkoxy;

each R^6 is independently hydrogen or alkyl;

R^7 and R^8 are each independently hydrogen, alkyl, or alkoxyalkyl, or R^7 and R^8 taken

15 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 6-membered heterocycle which is optionally substituted by alkyl;

each n is independently 1, 2, or 3; and

m is 2, 3, or 4;

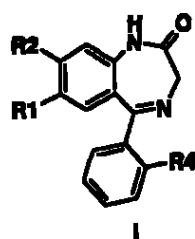
said process comprising

20 (a) converting of a benzodiazepine lactam of formula I

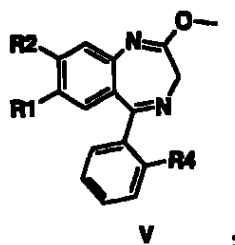
56

SH

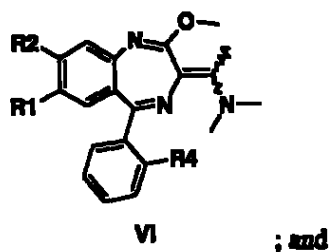
- 135 -



to the corresponding O-methyl ether of formula V



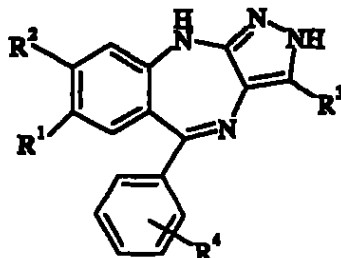
- (b) reacting the ether of formula V with the dimethyl acetal of N,N-dimethyl acetamide
5 to form a compound of formula VI



- (c) reacting a compound of formula VI with hydrazine to form a compound of formula IV.

57

60. A process of preparing a compound of formula IV



wherein

5 R^1 is alkyl, alkoxy, halogen, COOH, COOAlkyl, CN, $C(O)N(R^6)_2$, or $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$;

R^2 is alkyl, halogen, alkyl substituted by halogen, OH, alkoxy, alkoxy substituted by

halogen, phenyl, $N(R^6)_2$, $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_mNR^7R^8$, or $O(CH_2)_n-C \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ N \end{smallmatrix}$;



is a 6-membered heterocycle optionally substituted by alkyl or $C(O)OR^6$;

10 or R^1 and R^2 together form a 5-membered heterocyclic ring;

R^3 is hydrogen or alkyl;

R^4 is hydrogen, halogen, CN, NO_2 , alkyl, or alkoxy;

each R^6 is independently hydrogen or alkyl;

15 R^7 and R^8 are each independently hydrogen, alkyl, or alkoxyalkyl, or R^7 and R^8 taken together with the nitrogen atom to which they are attached form a 6-membered heterocycle which is optionally substituted by alkyl;

each n is independently 1, 2, or 3; and

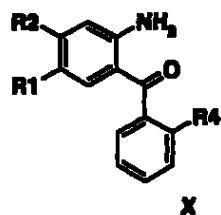
m is 2, 3, or 4;

said process comprising

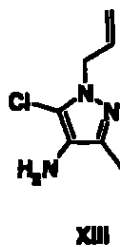
20 (a) reacting a compound of formula X

56

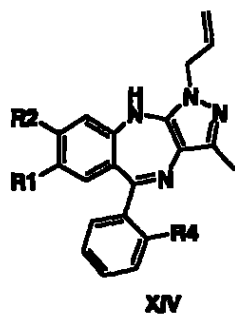
- 137 -



with an amino-chloro-pyrazole derivative of formula XIII



to form a compound of formula XIV



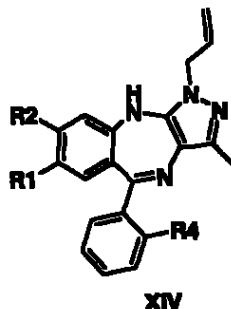
5

; and

(b) reacting the compound of formula XIV is reacted in the presence of diisobutyl aluminum hydride and a nickel catalyst to produce a compound of formula IV.

59

61. A compound of formula XIV



wherein

- 5 R^1 is alkyl, alkoxy, halogen, COOH , COOAlkyl , CN , $\text{C(O)N(R}^6)_2$, or $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$;
 R^2 is alkyl, halogen, alkyl substituted by halogen, OH , alkoxy, alkoxy substituted by
 halogen, phenyl, $\text{N(R}^6)_2$, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$, $\text{O(CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^8$, or $\text{O(CH}_2)_n\text{—C—N}$;
 C—N is a 6-membered heterocycle optionally substituted by alkyl or C(O)OR^6 ;
 10 or R^1 and R^2 together form a 5-membered heterocyclic ring;
 R^4 is hydrogen, halogen, CN , NO_2 , alkyl, or alkoxy;
 each R^6 is independently hydrogen or alkyl;
 R^7 and R^8 are each independently hydrogen, alkyl, or alkoxyalkyl, or R^7 and R^8 taken
 together with the nitrogen atom to which they are attached form a 6-membered
 15 heterocycle which is optionally substituted by alkyl;
 each n is independently 1, 2, or 3; and
 m is 2, 3, or 4.

62. A compound of claim 61, selected from

- 5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-3,7,8-trimethyl-1-(2-propenyl)-pyrazolo[3,4-
 20 b][1,4]benzodiazepine;

5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-fluoro-8-methoxy-3-methyl-1-(2-propenyl)-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine;

5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7,8-dimethoxy-3-methyl-1-(2-propenyl)-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine;

5 8-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-methoxy-3-methyl-1-(2-propenyl)-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine;

5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-8-methoxy-3,7-dimethyl-1-(2-propenyl)-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine;

1,2-dihydro-7,8-dimethoxy-5-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-1-(2-propenyl)-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine;

5-(2-chlorophenyl)-8,10-dihydro-7-methyl-1,3-dioxolo[4,5-b]pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine; and

7-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-8-methoxy-3-methyl-1-(2-propenyl)-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.

15 63. A compound of claim 61, selected from

5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-8-fluoro-7-methoxy-3-methyl-1-(2-propenyl)-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine;

5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-methoxy-3-methyl-1-(2-propenyl)-8-trifluoromethylpyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine;

20 5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-methoxy-3-methyl-8-phenyl-1-(2-propenyl)-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine;

5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-methoxy-8-methoxyethoxy-3-methyl-1-(2-propenyl)-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine;

25 8-chloro-5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-3,7-dimethyl-1-(2-propenyl)-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine;

5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-7-methoxy-8-(1-methylethoxy)-3-methyl-1-(2-propenyl)-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine;

5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-8-methoxy-7-(1-methylethoxy)-3-methyl-1-(2-propenyl)-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine; and

30 5-(2-chlorophenyl)-1,2-dihydro-8-methoxy-7-methoxyethoxy-3-methyl-1-(2-propenyl)-pyrazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepine.

SA

- 140 -

64. A compound of formula IV according to claim 1, wherein

R^4 is ortho-chloro; and

R^1 , R^2 and R^3 have the meanings given in claim 1.

65. A compound of formula IV according to claim 1, wherein

5 R^3 is methyl;

R^4 is ortho-chloro; and

R^1 and R^2 have the meanings given in claim 1.

66. A compound of formula IV according to claim 1, wherein

R^1 is halogen or -CN

10 R^3 is methyl;

R^4 is ortho-chloro; and

R^2 has the meaning given in claim 1.

67. A compound of formula IV according to claim 1 for the treatment of cancer, in particular breast cancer, prostate cancer, colon cancer and lung cancer.

15 68. The use of a compound of formula IV according to claim 1 for the manufacture of medicaments for the treatment of cancer, in particular breast cancer, prostate cancer, colon cancer and lung cancer.

69. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula IV according to claim 1 together with pharmaceutically acceptable adjuvants.

20 70. The pharmaceutical composition according to claim 69 for the treatment of cancer, in particular breast cancer, prostate cancer, colon cancer and lung cancer.

71. A compound of formula IV according to claim 1 whenever prepared by a process according to any one of claims 58 to 60.

62

72. The novel compounds, compositions, processes and uses substantially as described herein before.

6

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
 (Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)
 (PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 22552	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																									
Solicitud internacional No. PCT/EP2005/010653	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 04.10.2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 13.10.2004																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07D243/20 C07D487/04 A61K31/5517 A61P35/00																										
Solicitante F. HOFFMANN LA ROCHE AG																										
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>8</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) __, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																										
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. III</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			☒	Casilla No. I	Bases del reporte	☐	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☒	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases del reporte																								
☐	Casilla No. II	Prioridad																								
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																								
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																								
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																								
☒	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 11.04.2006	Fecha de terminación de este reporte 19.09.2006																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pnys Bas Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Eberhard, Michael Teléfono No. +31 70 340-																									

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique lo contrario según este ítem.
- ☐ Este reporte se basó en una traducción del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:
- ☐ búsqueda internacional (según la Regla 12.3. y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según la Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)
2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional este Reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

Descripción, Páginas

1-119 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-72 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Páginas

120-141 como se presentaron originalmente

☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ listado de secuencia (*especificar*)
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (*especificar*)

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/figuras
- ☐ secuencia que enumera (*especificar*):
- ☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (*especificar*):

* Si el ítem 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

63

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 53-57 con respecto a la aplicabilidad industrial

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 53-57 se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

☐ el listado de secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma proporcionada por el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

la forma escrita

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

la forma legible en computador

☐ no ha sido suministrada

☐ no cumple con la norma

☐ las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si únicamente en forma legible en computador, no cumple con los requerimientos técnicos proporcionados por el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ ver hoja separada para detalles adicionales.

66

64

REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD		Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/010653
Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación		
1. Afirmación		
Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 1-72 No: Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones No: Reivindicaciones 1-72	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-52, 58-72 No: Reivindicaciones	
2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)		
ver hoja separada		
Casilla No. VII Algunos defectos en la solicitud internacional		
Los siguientes defectos en la forma o contenido de la solicitud internacional han sido anotados:		
Ver hoja separada		
Casilla No. VIII Algunas observaciones sobre la solicitud internacional		
Los siguientes observaciones sobre la claridad, la descripción, y los dibujos o acerca de las preguntas cuando las reivindicaciones están totalmente soportadas en la descripción, están hechas:		
ver hoja separada		

67

Re Item III

No establecimiento de opinión respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 53-57 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la elaboración de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Las reivindicaciones 53-57 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por la disposición de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial; menciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

V.1 Documentos

Se hace referencia al siguiente documento; la numeración se adherirá al resto del procedimiento:

D1: WO 00/64900 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2 de noviembre de 2000 (2000-11-02)

V.2 Materia objeto

La presente solicitud describe pirazolobenzodiazepinas (fórmula IV) siendo

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 22552	FOR FURTHER ACTION	See Form PCT/PEA416
International application No. PCT/EP2005/010653	International filing date (day/month/year) 04.10.2005	Priority date (day/month/year) 13.10.2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D243/20 C07D487/04 A61K31/5517 A61P35/00		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 8 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the International application ☒ Box No. VIII Certain observations on the International application		
Date of submission of the demand 11.04.2006	Date of completion of this report 19.09.2006	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax +31 70 340 - 3016	Authorized officer Eberhard, Michael Telephone No. +31 70 340- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/010653

69

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-119 as originally filed

Claims, Numbers

1-72 as originally filed

Claims, Pages

120-141 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/010653

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 53-57 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 53-57 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- | | |
|----------------------------|--|
| the written form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
| the computer readable form | ☐ has not been furnished |
| | ☐ does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

69

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2005/010653

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-72
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-72
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-52,58-72
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

72

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

For the assessment of the present claims 53-57 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 53-57 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 Documents

Reference is made to the following document; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

D1: WO 00/64900 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 2 November 2000 (2000-11-02)

V.2 Subject-matter

The present application describes pyrazolobenzodiazepines (formula IV) being

21

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

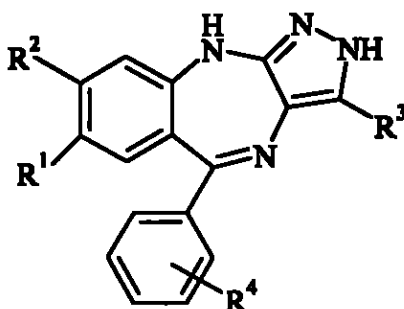
34

**PIRAZOLOBENZODIAZEPINAS DISUSTITUIDAS ÚTILES COMO
INHIBIDORES DE CDK2 Y ANGIOGÉNESIS, Y PARA EL TRATAMIENTO DE
CÁNCER DE SENO, COLON, PULMÓN Y PRÓSTATA**

5

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de la
fórmula



10

en la que R¹, R², R³ y R⁴ están descritos aquí. La invención
proporciona también síntesis para la obtención de tales
compuestos y composiciones farmacéuticas que los contienen.

15 La invención proporciona además métodos para inhibir
quinasas, en particular la CDK2, para inhibir la angiogénesis
y para tratar el cáncer, en particular el cáncer de mama, de
colon, de próstata y de pulmón.

73

La presente invención se refiere a pirazolobenzodiazepinas disustituidas que inhiben la angiogénesis y/o la actividad de las quinasas. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de tumores cancerosos, en especial el cáncer de
5 mama, de colon, de pulmón o de próstata.

La angiogénesis es la generación de nuevos vasos sanguíneos en un tejido o en órgano. En condiciones fisiológicas normales, las personas humanas y los animales experimentan una la angiogénesis únicamente en situaciones muy
10 específicas y excepcionales. Por ejemplo, se observa la angiogénesis normalmente en el caso de curación de una herida, en el desarrollo fetal y embrionario y en la formación del cuerpo lúteo, el endometrio y la placenta.

Los vasos sanguíneos capilares se componen de células
15 endoteliales y pericitos, envueltas por la membrana basal. La angiogénesis empieza con la erosión de la membrana basal por acción de las enzimas liberadas por las células endoteliales y los leucocitos. Entonces, las células endoteliales, que forran el lumen de los vasos sanguíneos, penetran a través
20 de la membrana basal. Los estimulantes angiogénicos inducen la migración de las células endoteliales a través de la membrana basal erosionada. Las células migrantes forman un "brote" a partir del vaso sanguíneo original, en el que las células endoteliales experimentan mitosis y proliferan. Los
25 brotes endoteliales se fusionan entre sí para formar bucles capilares, creando un nuevo vaso sanguíneo.

La angiogénesis descontrolada es una característica del cáncer. En 1971, el Dr. Judah Folkman propuso que el creci-

74

miento de los tumores depende de la angiogénesis. Véase, p.ej. Folkman, New England Journal of Medicine 285, 1182-86 (1971). Según el Dr. Folkman, un tumor solo puede crecer y adquirir un cierto tamaño si existe un crecimiento de vasos sanguíneos adicionales que nutran dicho tumor. Expresada de la forma más sencilla posible, su propuesta dice que "una vez ha tenido lugar el "agarre" del tumor, cualquier incremento de la población de células tumorales debe ir precedido por un crecimiento de nuevos capilares que converjan hacia el tumor." Se entiende normalmente por "agarre" la fase prevascular del crecimiento tumoral, en la que la población de células tumorales está ocupando un volumen de unos pocos milímetros cúbicos y no excede de unos pocos millones de células, pudiendo ya sobrevivir gracias al sistema microvascular del hospedante. La expansión del volumen tumoral más allá de esta fase requiere la inducción de nuevos vasos sanguíneos capilares. Por ejemplo, la micrometástasis pulmonar de los ratones en fase prevascular temprana sería indetectable, a menos que se dispusiera de una microscopía de alta resolución para examinar las secciones histológicas.

Ya en el año 1945, Algire y col., J. Nat. Cancer Inst., 6, 73-85 (1945), pusieron de manifiesto que la velocidad de crecimiento de los tumores implantados en cámaras subcutáneas transparentes en ratones es lenta y lineal antes de la neovascularización, mientras que se convierte en rápida y casi exponencial después de la neovascularización. En 1966, el Dr. Folkman publicó artículos describiendo el crecimiento de tumores en órganos perfusionados aislados, en los que los

vasos sanguíneos no proliferan, indicando que se limitan a 1-2 mm³, pero que se expanden con rapidez hasta alcanzar >1000 veces este volumen cuando se trasplantan a ratones y reciben el riego de la neovascularización. Véase, p.ej. Folkman y col., *Anal. of Surgery* 164, 491-502 (1966).

El crecimiento tumoral en la córnea avascular progresa lentamente y con velocidad lineal, pero cambia a un crecimiento exponencial después de la neovascularización. Véase, p.ej. Gimbrone, Jr. y col., *J. Nat. Cancer Inst.*, 52, 421-27 (1974)). Los tumores suspendidos en el fluido acuoso de la cámara anterior del ojo del conejo permanecen viables, avasculares y con un tamaño limitado a <1 mm³. Una vez se implantan en el lecho vascular del iris, se convierten en neovascularizados y crecen rápidamente, alcanzando en dos semanas un volumen 16.000 mayor que su volumen original. Véase, p.ej. Gimbrone, Jr. y col., *J. Exp. Med.* 136, 261-76.

Cuando se implantan los tumores en la membrana corioalantoica del embrión de polluelo, crecen lentamente durante la fase avascular de >72 horas, pero su diámetro medio no supera los 0,93 + 0,29 mm. La expansión tumoral rápida tiene lugar en el plazo de 24 horas después del inicio de la neovascularización y, en el día 7º, los tumores vascularizados alcanzan un diámetro medio de 8,0 + 2,5 mm. Véase, p.ej. Knighton, *British J. Cancer* 35, 347-56 (1977).

Los moldes vasculares de metástasis en el hígado del conejo presentan heterogeneidad de tamaño de metástasis, pero muestran un punto de inflexión relativamente uniforme para el tamaño cuando disponen de vascularización. Los tumores son

77

por lo general avasculares hasta 1 mm de diámetro, pero más allá de este diámetro suelen disponer de neovascularización. Véase, p.ej. Lien y col., Surgery 68, 334-40 (1970).

En los ratones transgénicos, que desarrollan carcinomas
5 en las células beta de los ojillos del páncreas, los ojillos hiperplásicos prevasculares tienen un tamaño limitado a <1 mm. Cuando alcanzan una edad de 6-7 semanas, el 4-10% de los ojillos se convierten en neovascularizados y a partir de estos ojillos se forman tumores vascularizados grandes, cuyo
10 tamaño es 1.000 veces mayor que el volumen de los ojillos prevascularizados. Véase, p.ej. Folkman y col., Nature 339, 58-61 (1989).

Se ha constatado que pueden tratarse los tumores para inhibir la angiogénesis, esto es mejor que inhibir la proli-
15 feración de las células tumorales propiamente dichas. Por ejemplo, Kim y col., Nature 362, 841044 (1993), describe que un anticuerpo específico contra el VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) reduce la densidad microvascular y produce una inhibición "significativa o dramática" del
20 crecimiento de tres tumores humanos que se basan en el VEGF como mediador único de la angiogénesis de los mismos (en ratones sin pelo). El anticuerpo no inhibe el crecimiento de las células tumorales "in vitro". Además, Hori y col., Cancer Resp. 51, 6180-84 (1991), describe que el anticuerpo mono-
25 clonal anti-bFGF produce una inhibición del 70% en el crecimiento de un tumor de ratón, que depende de la secreción de bFGF como su único mediador de la angiogénesis. El anticuerpo no inhibe el crecimiento de las células tumorales "in vitro".

78

Se ha observado también que la inyección intraperitoneal del bFGF facilita el crecimiento de un tumor primario y su metástasis estimulando el crecimiento de las células endoteliales capilares en el tumor. Las células tumorales propiamente
5 dichas carecen de receptores para el bFGF y el bFGF no es un mitógeno para las células tumorales "in vitro". Véase, p.ej. Gross y col., Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 31, 79 (1990). Un inhibidor específico de la angiogénesis (AGM-1470) inhibe el crecimiento tumoral y la metástasis "in vivo", pero es menos
10 activo para inhibir la proliferación de las células tumorales "in vitro". Inhibe la proliferación de células endoteliales vasculares de modo semimáximo en una concentración inferior en 4 logaritmos a la que inhibe la proliferación de células tumorales. Véase, p.ej. Ingber y col., Nature 48, 555-57
15 (1990).

Existen además indicios clínicos indirectos de que el crecimiento tumoral es dependiente de la angiogénesis. Por ejemplo, los retinoblastomas humanos que son metastásicos de los vítreos se desarrollan en forma de espiroides avasculares
20 cuyo tamaño está restringido a $<1 \text{ mm}^3$ a pesar de que son viables e incorporan timidina- H^3 (cuando se extraen de un ojo desnucleado y se analizan "in vitro"). El carcinoma de ovario envía metástasis a la membrana peritoneal en forma de minúsculas semillas blancas avasculares ($1-3 \text{ mm}^3$). Estos
25 implantes raramente no alcanzan un volumen grande hasta que uno o varios de ellos disponen de neovascularización. La intensidad de la neovascularización en el cáncer de mama (véase, p.ej. Weidner y col., New Eng. J. of Med. 324, 1-8

(1991); Weidner y col., J. Nat. Cancer Inst. 84, 1875-87 (1992)) y en el cáncer de próstata (Weidner y col., Am. J. Pathol. 143 (2), 401-09 (1993)) guarda una relación muy directa con el riesgo de una metástasis futura.

5 La metástasis a partir de un melanoma cutáneo humano es rara antes de la neovascularización. El inicio de la neovascularización conduce a un regresamiento de la lesión y a un mayor riesgo de metástasis. Véase, p.ej. Srivastava y col., Am. J. Pathol. 133, 419-23 (1988). En el cáncer de vejiga, el
10 nivel urinario de una proteína angiogénica, el bFGF, es un indicador del estado y de la extensión de la enfermedad más sensible que la citología. Véase, p.ej. Nguyen y col., J. Nat. Cancer, Inst. 85, 241-42 (1993).

 La angiogénesis se ha asociado con un gran número de
15 tipos diferentes del cáncer, incluidos los tumores sólidos y los tumores de origen sanguíneo. Los tumores sólidos, con los que se ha asociado la angiogénesis, incluyen, pero no se limitan a: rhabdomyosarcomas, retinoblastoma, sarcoma de Ewing, neuroblastoma y osteosarcoma. Se ha asociado también la
20 angiogénesis con el cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón y cáncer de colon. Se ha asociado también la angiogénesis con tumores de origen sanguíneo, por ejemplo las leucemias, linfomas, mielomas múltiples y muchas de las diversas enfermedades neoplásicas agudas o crónicas de la
25 médula ósea, en las que tiene lugar una proliferación no restringida de los leucocitos, habitualmente acompañada de anemia, trastornos de coagulación de la sangre y aumento del tamaño de los nódulos linfáticos, del hígado y del bazo. Se

21

cree además que la angiogénesis desempeña un papel importante en las anormalidades de la médula ósea, que dan lugar a la leucemia y a tumores de tipo linfoma y a enfermedades de mieloma múltiple.

5 Una de las enfermedades angiogénicas más frecuentes en la infancia es el hemangioma. Un hemangioma es un tumor compuesto por vasos sanguíneos de formación reciente. En la mayoría de los casos, los tumores son benignos y retroceden sin intervención. En muchos casos graves, los tumores
10 progresan hasta formar cavernas grandes e infiltraciones, creando complicaciones clínicas. Las formas sistémicas de los hemangiomas, las hemangiomatosis, presentan un índice de mortalidad elevado. Existen hemangiomas resistentes a las terapias y que no pueden tratarse con las terapias habituales.

15 Por ello, es evidente que la angiogénesis desempeña un papel importante en la metástasis del cáncer. Si se consigue reprimir o eliminar esta actividad angiogénica, entonces el tumor, aunque esté presente, no crecería. En un estado patológico, la prevención de la angiogénesis podría evitar el
20 daño causado por la invasión del nuevo sistema microvascular. Las terapias dirigidas a controlar los procesos angiogénicos podrían conducir a la supresión o mitigación de estas enfermedades.

 Se han investigado como agentes terapéuticos diversos
25 grupos de compuestos que inhiben la angiogénesis. Son, por ejemplo, la talidomida y los análogos de talidomida (USP 6,235,756 (The Children's Medical Center Corporation); 6,420,414 (The Children's Medical Center Corporation);

61

6,476,052 (Celgene Corporation)); las quinolinonas (USP 6,774,237 (Chiron Corporation)); las proteasas de serina y las calicreínas (USP 6,544,947 (EntreMed Inc.)); los análogos y antagonistas del VEGF (USP 6,783,953 (Janssen Pharmaceutica N.V.); 6,777,534 (Children's Medical Center Corporation)); los péptidos y proteínas que fijan la Angiostatin™ o Endostatin™ (USP 6,201,104 (EntreMed Inc.)); los polipéptidos similares a la catepsina V (USP 6,783,969 (Nuvelo Inc.)); otros péptidos antiangiogénicos (USP 6,774,211 (Abbott Laboratories); las 4-anilino-quinazolinonas (WO 2002/092578, WO 2002/092577, WO 2002/016352, WO 2001/032651, WO 2000/047212 (Astrazeneca)); las ftalazinas (WO 2004/033042 (Novartis), WO 2003/022282 (Novartis), WO 2002/012227 (Astrazeneca), WO 2001/010859 (Bayer), WO 98/35958 (Novartis)); los isotiazoles (WO 99/62890 (Pfizer)); y las indolinonas (WO 2001/037820, WO 2000/008202, WO 98/50356, WO 96/40116 (Sugen Inc.)).

Diversos artículos de revisión describen el uso de inhibidores de la angiogénesis como agentes terapéuticos. Entre estos artículos se incluyen los de Mazitschek y col., Current Opinion in Chemical Biology 8(4), 432-441 (2004); Underiner y col., Current Medicinal Chemistry 11(6): 731-745 (2004); Manley y col., Biochimica et Biophysica Acta 1697(1-2), 17-27 (2004); Alessi y col., Biochimica et Biophysica Acta, 1654(1), 39-49 (2004); Tortora y col., Current Pharmaceutical Design, 10(1), 11-26 (2004).

La proliferación celular descontrolada es otra característica del cáncer. Las células tumorales cancerosas

21

provocan normalmente algún tipo de daño en los genes que regulan directa o indirectamente el ciclo de la división celular.

Las quinasas dependientes de la ciclina (CDK) son 5 enzimas que son críticas en el control del ciclo celular. Véase, p.ej. Coleman y col., Annual Reports in Medicinal Chemistry 32, 171-179 (1997). Estas enzimas regulan las transiciones entre las diferentes fases del ciclo celular, por ejemplo la progresión de la fase G₁ a la fase S (el 10 período de síntesis activa del DNA) o la progresión de la fase G₂ a la fase M, en la que tiene lugar una mitosis y una división celular activa. Véase, p.ej. los artículos dedicados a esta tema que aparecieron en Science 274, 1643-1677 (6 de diciembre de 1996).

15 Las CDK se componen de una subunidad catalítica de CDK y de una subunidad ciclina reguladora. La subunidad ciclina es el regulador clave de la actividad de las CDK, cada CDK interacciona con un subgrupo específico de ciclinas: p.ej. la ciclina A (CDK1, CDK2). Los diferentes pares de quinasas/ci- 20 clina regulan la progresión a través de estadios específicos del ciclo celular. Véase, p.ej. Coleman, lugar citado.

Las aberraciones del sistema de control del ciclo celular están implicadas en el crecimiento descontrolado de las células cancerosas. Véase, p.ej. Kamb, Trends in Genetics 25 11, 136-140 (1995); y Coleman, lugar citado. Se han observado además cambios en la expresión de o en las CDK que codifican genes o en sus reguladores en un gran número de tumores. Véase, p.ej. Webster, Exp. Opin. Invest. Drugs 7, 865-887

83

(1998) y las referencias que se citan en este artículo. Existe, por tanto, un amplio de cuerpo de bibliografía técnica que valida el uso de compuestos que inhiben las CDK en su condición de agentes terapéuticos antiproliferantes.

5 Véase p.ej. la patente U.S. n° 5,621,082; EP 0 666 270 A2; WO 97/16447; y las referencias citadas en Coleman, lugar citado, en particular la referencia n° 10. Por ello es deseable identificar los inhibidores químicos de la actividad de la quinasa CDK.

10 Es deseable, en particular, identificar los compuestos de moléculas pequeñas que puedan sintetizarse con facilidad y sean eficaces para inhibir una o varias CDK o complejos de CDK/ciclina, para tratar uno o varios tipos de tumores.

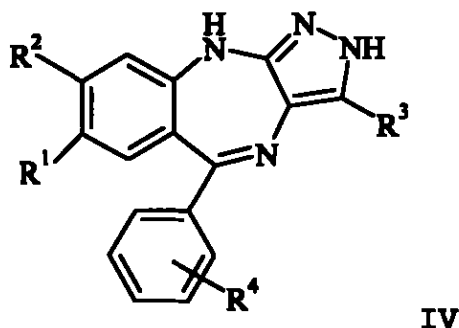
Se han estudiado y siguen investigándose diversos
15 grupos de compuestos que inhiben las quinasas dependientes de la ciclina en calidad de agentes terapéuticos. Son, por ejemplo, los análogos de flavopiridol (USP 5,733,920 (Mito-tix); WO 98/1344 (Bristol-Myers Squibb); WO 97/42949 (Bristol-Meyers Squibb)); los derivados de purina (WO 98/05335 (CV
20 Therapeutics); WO 97/20842 (CNRS)); las acridonas y las benzotiadiazinas (WO 98/49146 A2 (US Dept. of Health and Human Services)); y los antisentidos (USP 5,821,234 (Stanford University)). Se han descrito además ciertas dihidropirazo-lobenzodiazepinas N,N-sustituidas en un artículo dedicado a
25 los compuestos que actúan sobre el SNC. Véase, M. A. Berghot, Arch. Pharm. 325, 285-289 (1992).

Continúa habiendo demanda de compuestos de moléculas pequeñas, de síntesis fácil, para el tratamiento de uno o

varios tipos de tumores, en particular a través de la regulación de la angiogénesis y/o de las CDK.

La presente invención se refiere a nuevas pirazolobenzodiazepinas 7,8-disustituidas y a sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Los compuestos de la invención son inhibidores de la angiogénesis y/o de las quinasas, por ejemplo de las quinasas dependientes de ciclina (CDK), en particular de la CDK2. Estos compuestos y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos son agentes antiproliferantes útiles para el tratamiento o control de los trastornos de proliferación celular, en particular del cáncer. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contiene tales compuestos y a métodos para el tratamiento y/o prevención del cáncer, en particular para el tratamiento o control de tumores sólidos. Los compuestos de la invención son útiles en especial para el tratamiento o control de tumores de mama, de colon, de pulmón o de próstata. La invención se refiere además a nuevos productos intermedios útiles para la obtención de las pirazolobenzodiazepinas 7,8-disustituidas, por ejemplo las de la fórmula IV descrita a continuación.

La presente invención proporciona en particular compuestos de la fórmula IV



IV

24

en la que

R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN, $C(O)N(R^6)_2$ u $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$;

R^2 es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH, alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo,

$N(R^6)_2$, $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_mNR^7R^8$ o $O(CH_2)_n-C \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ N \end{smallmatrix}$;



es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o $C(O)OR^6$; o bien

R^1 y R^2 juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , alquilo o alcoxi;

cada R^6 con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o

alcoxialquilo o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por alquilo;

cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y

m es 2, 3 ó 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen uno o varios de los compuestos ya descritos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los métodos para la fabricación de estas composiciones forman también parte de la invención.

86

La presente invención se refiere también a métodos para la utilización de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención son inhibidores de la angiogénesis y/o de las quinasas. La invención se refiere, pues, a un método para la inhibición de la angiogénesis. La invención se refiere además a un método para la inhibición de las quinasas. La invención se refiere también a un método para el tratamiento del cáncer, en especial los cánceres de mama, de colon, de pulmón o de próstata mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula IV o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que tenga cáncer.

En un aspecto, la presente invención proporciona 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepinas 7,8-disustituidas y composiciones farmacéuticas que las contienen. En un segundo aspecto, la presente invención proporciona métodos para la síntesis de los compuestos de la presente invención y de productos intermedios valiosos para utilizar en dicha síntesis.

Los compuestos de la presente invención son inhibidores de la angiogénesis. Por lo tanto, en un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir la angiogénesis, que consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Los compuestos de la presente invención son además inhibidores de quinasas, por ejemplo de la CDK2. Por consiguiente, en un cuarto aspecto, la invención proporciona un método para inhibir la actividad de las quinasas, que consiste en admi-

86

nistrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un método para el tratamiento o control del cáncer que consiste en administrar una cantidad terapéu-
5 camente eficaz de un compuesto de la invención. En particular, la invención proporciona métodos para el tratamiento del cáncer de mama, de próstata, de colon o de pulmón.

Tal como se emplean en esta descripción, los términos siguientes tendrán las definiciones que se indican. Las
10 definiciones siguientes se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación. Cabe señalar que, tal como se emplean en la descripción y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "una", "el" o "la" abarcan también las formas plurales, a
15 menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

"Alquilo" significa un hidrocarburo alifático saturado, de cadena lineal o ramificada, sustituido o sin sustituir, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4. Los grupos alquilo típicos incluyen al metilo, etilo,
20 propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, 2-butilo, pentilo, hexilo y similares.

"Alcoxi" significa un grupo hidrocarburo hidroxilado de cadena lineal o ramificada, en el que la porción "alquilo" es un grupo alquilo ya definido antes y el grupo está unido a la
25 molécula mediante un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi típicos incluyen al metoxi, etoxi, propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, 2-butiloxi, tert-butiloxi, n-pentiloxi, n-hexiloxi y similares.

88

87

"Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos preferidos son el flúor y el cloro.

"Heteroátomo" significa un átomo elegido entre N, y S.

"Heterociclo de 6 eslabones" significa un grupo
5 hidrocarburo no aromático, total o parcialmente saturado, de 6 eslabones, que contiene de uno a tres heteroátomos, de los cuales por lo menos uno es nitrógeno. Los ejemplos de heterociclos de 6 eslabones incluyen la piperidina, piperazina, morfolina, tiomorfolina y similares.

10 "Anillo heterocíclico de 5 ó 6 eslabones" significa un anillo de 5 ó 6 eslabones que contiene de uno a tres heteroátomos. Los ejemplos de anillos carbocíclicos incluyen al pentilo, hexilo y similares. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen a los dioxanos, dioxolanos, pirrolidinas,
15 dinas, imidazolidinas y similares.

"IC₅₀" significa la concentración de una pirazolobenzodiazepina concreta que se requiere para inhibir en un 50% la actividad específica medida [la IC₅₀ puede determinarse, entre otros, del modo descrito en el siguiente ejemplo A].

20 "IC₉₀" significa la concentración de una pirazolobenzodiazepina concreta que se requiere para inhibir en un 90% la actividad específica medida.

"Farmacéuticamente aceptable", por ejemplo vehículo, excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable significa que es
25 farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto al que se administra un compuesto concreto.

"Sal farmacéuticamente aceptable" significa las sales convencionales de adición de ácido o de adición de base, que

89

conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de la fórmula IV y se forman partiendo de ácidos inorgánicos u orgánicos idóneos no tóxicos y de bases inorgánicas u orgánicas. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico y las derivadas de ácidos orgánicos, tales como el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, el ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Los ejemplos de sales de adición de base incluyen las derivadas de hidróxidos de amonio, potasio, sodio y amonio cuaternario, por ejemplo, el hidróxido de tetrametil- amonio.

"Fenilo" significa un grupo funcional que es un anillo bencénico al que se ha quitado un átomo de hidrógeno. Los grupos fenilo de la presente invención pueden estar sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, por alquilo, alcoxi, halógeno, CN, $N(R^6)_2$, NO_2 , etc.

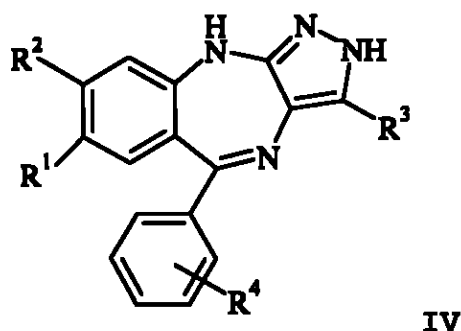
"Sustituido", por ejemplo en alquilo sustituido, significa que la sustitución puede tener lugar en una o en varias posiciones y, a menos que se indique lo contrario, que los sustituyentes de cada lugar de sustitución se eligen con independencia entre las opciones especificadas.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de por lo menos un compuesto de la fórmula IV o de una sal, un éster o un metabolito farmacéuticamente

39

aceptables, que inhibe de modo significativo la proliferación de una célula tumoral, incluidas las líneas de células tumorales humanas o que inhibe de modo significativo la angiogénesis de vasos sanguíneos que abastecen al tumor o a su metástasis.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula IV



en la que

R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH , COO -alquilo, CN , $\text{C(O)N(R}^6)_2$ u $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$;

R^2 es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH , alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo, $\text{N(R}^6)_2$, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OCH}_3$, $\text{O(CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^8$ o

$\text{O(CH}_2)_n\text{—C}\begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ \text{N} \end{smallmatrix}$;

$\text{C}\begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ \text{N} \end{smallmatrix}$ es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente

sustituido por alquilo o C(O)OR^6 ; o

R^1 y R^2 juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es hidrógeno, halógeno, CN , NO_2 , alquilo o alcoxi;

94

cada R⁶ con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

R⁷ y R⁸ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o bien

- 5 R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por alquilo;

cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y m es 2, 3 ó 4;

- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una forma de ejecución, la invención proporciona

compuestos de la fórmula IV en la que R² es $\text{OCH}_2-\text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{N} \end{array}$.

Dentro de esta forma de ejecución, los compuestos preferidos incluyen aquellos, en los que R¹ es halógeno o ciano.

- 15 En otra forma de ejecución, la invención proporciona compuestos de la fórmula IV, en la que R² es O(CH₂)_nNR⁷R⁸. En tales compuestos, R⁷ y R⁸ con independencia entre sí pueden ser hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un
- 20 heterociclo de 6 eslabones. Por ejemplo, NR⁷R⁸ puede formar un anillo de morfolina o de piperazina. Dentro de esta forma de ejecución, los compuestos preferidos son aquellos, en los que R⁷ y R⁸ junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones y R¹ es halógeno o ciano.

- 25 Los ejemplos de tales compuestos incluyen:

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

9

7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina; y

5 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi))-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

Son también preferidos los compuestos, en los que R' y R⁸ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo y R¹ es halógeno o ciano. Un ejemplo de este
10 tipo de compuestos es la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(2-(2-metoxietil)metilamino)-etoxi))-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona compuestos de la fórmula IV, en la que R² es N(R⁶)₂, en el que
15 cada R⁶ con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo. Dentro de esta forma de ejecución son preferidos los compuestos en los que R¹ es halógeno o un grupo ciano, por ejemplo, el compuesto 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-N,N-dimetilamino-3-metil-pirazolo[3,4-b]benzodiazepina.

20 En otra forma de ejecución, la invención proporciona compuestos de la fórmula IV, en la que R² es halógeno, alquilo o alquilo sustituido por halógeno. Dentro de esta forma de ejecución, los compuestos preferidos son aquellos, en los que R¹ es halógeno, alquilo o alcoxi. Los ejemplos de
25 tales compuestos incluyen:

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7,8-trimetil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

8-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-pirazo-

92

lo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-fluor-7-metoxi-3-metil-pirazo-
lo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-8-trifluorme-
5 til-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina; y
8-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7-dimetil-pirazolo-
[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona
compuestos de la fórmula IV, en la que R² es hidroxí, alcoxi
10 o alcoxi sustituido por halógeno. Los compuestos preferidos
dentro de esta forma de ejecución son aquellos, en los que R¹
es alquilo, ciano, NH₂C(O) u O(CH₂)_nOCH₃. Los ejemplos de
tales compuestos incluyen:

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-metoxietoxi-3-metil-
15 pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-metoxi-3-metil-pirazo-
lo[3,4-b][1,4]benzodiazepina; y
5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7-dimetil-8-metoxi-pirazolo-
[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

20 Otros compuestos preferidos dentro de este grupo son
aquellos, en los que R¹ es halógeno. Los ejemplos de tales
compuestos incluyen:

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-3-metil-pirazo-
lo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
25 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-3-metil-pirazo-
lo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-3-metil-pirazo-
lo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

94

93

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-etoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina; y

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-(1-metiletoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

5 Son también preferidos dentro de este grupo aquellos compuestos, en los que R^1 es alcoxi. Los ejemplos de tales compuestos incluyen:

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

10 1,2-dihidro-3,7-dimetil-8-metoxi-5-fenil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-5-(2-metoxifenil)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

15 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-8-(1-metiletoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina; y

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-(1-metiletoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona compuestos de la fórmula IV, en la que R^2 es fenilo. Los
20 compuestos preferidos incluyen aquellos, en los que R^1 es alcoxi, por ejemplo, el compuesto 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-8-fenil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona
25 compuestos de la fórmula IV, en los que R^2 es $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$. Los compuestos preferidos dentro de esta forma de ejecución son aquellos, en los que R^1 es halógeno, alcoxi o ciano. Los ejemplos de tales compuestos incluyen:

95

94

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-8-metoxietoxi-3-metil-
pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxietoxi-3-metil-
pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

5 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-metoxietoxi-3-metil-
pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina; y

5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(2-(2-metoxietoxi)-
etoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona
10 compuestos de la fórmula IV, en la que R^1 y R^2 forman,
juntos, un anillo dioxolano. Un ejemplo de tal compuesto es
la 5-(2-clorofenil)-8,10-dihidro-7-metil-1,3-dioxolo[4,5-h]-
pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona
15 compuestos de la fórmula IV, en la que R^1 es halógeno. Dentro
de esta forma de ejecución, los compuestos preferidos son
aquellos, en los que R^2 es halógeno; hidroxil; $N(R^6)_2$;
 $O(CH_2)_nNR^7R^8$, p.ej. en el que NR^7R^8 forma un anillo de morfo-
lina; alcoxi, p.ej. metoxi o etoxi; o

20 $O(CH_2)_n - \text{C} \begin{array}{c} \text{---} \end{array} \text{N}$, en el que n es 1 ó 2.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona
compuestos de la fórmula IV, en la que R^1 es $(OCH_2CH_2)_xOCH_3$.
Dentro de esta forma de ejecución, los compuestos preferidos
son aquellos, en los que R^2 es alcoxi.

25 En otra forma de ejecución, la invención proporciona
compuestos de la fórmula IV, en la que R^1 es $NH_2C(O)$. Dentro

95

de esta forma de ejecución, los compuestos preferidos son aquellos, en los que R² es alcoxi.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona compuestos de la fórmula IV, en la que R¹ es alquilo. Dentro
5 de esta forma de ejecución, los compuestos preferidos son aquellos, en los que R² es alcoxi, halógeno, alquilo o alquilo sustituido por halógeno.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona compuestos de la fórmula IV, en la que R¹ es alcoxi. Dentro
10 de esta forma de ejecución, los compuestos preferidos son aquellos, en los que R² es alcoxi; halógeno, p.ej. cloro; fenilo; u (OCH₂CH₂)_nOCH₃, en el que n es 1 ó 2.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona compuestos de la fórmula IV, en la que R¹ es ciano. Dentro de
15 esta forma de ejecución, los compuestos preferidos son aquellos, en los que R² es hidroxí; alcoxi; O(CH₂)_mNR⁷R⁸, en particular en el que NR⁷R⁸ forma un anillo de morfolina;

(OCH₂CH₂)_nOCH₃; o
$$\text{O}(\text{CH}_2)_n - \text{C} \begin{array}{c} \text{O} \\ \text{N} \end{array}$$
, en el que n es 1 ó 2 y m es 2.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona
20 compuestos de la fórmula IV, en la que R³ es hidrógeno, es decir, compuestos de la fórmula XXII. Los ejemplos de tales compuestos incluyen:

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

25 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina; y

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-ciano-8-metoxi-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula IV ya definida antes, en la que:

R⁴ es orto-cloro; y

5 R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula IV ya definida antes, en la que:

10 R³ es metilo;

R⁴ es orto-cloro; y

R¹ y R² tienen los significados definidos anteriormente.

En otra forma de ejecución más, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula IV ya definida antes, en la que:

R¹ es halógeno o -CN

R³ es metilo;

R⁴ es orto-cloro; y

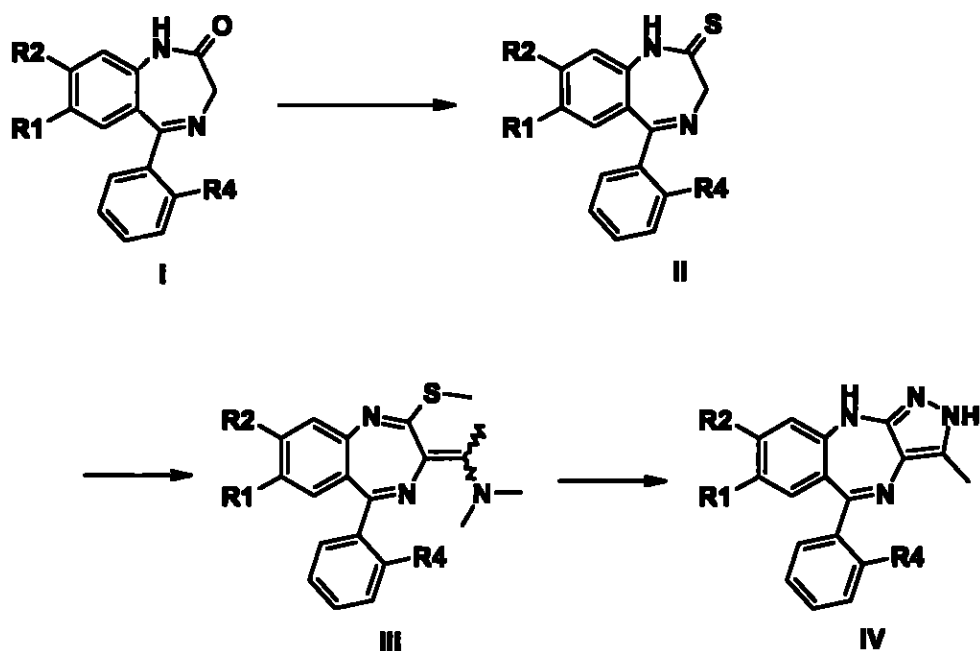
R² tiene el significado definido anteriormente.

20 La presente invención proporciona métodos para la síntesis de pirazolobenzodiazepinas disustituidas. Los procesos idóneos para la síntesis de los compuestos de la invención son descritos en los ejemplos. En general, los compuestos de la invención pueden obtenerse con arreglo a los
25 esquemas de síntesis que se presentan a continuación.

Los siguientes esquemas de síntesis proporcionan dos métodos generales para la obtención de compuestos de la invención, es decir, de compuestos de la fórmula IV. En el mé-

97

todo A, ilustrado en los esquemas 1 y 2, se convierte una benzodiazepina de la fórmula I en un compuesto de la fórmula IV.



5

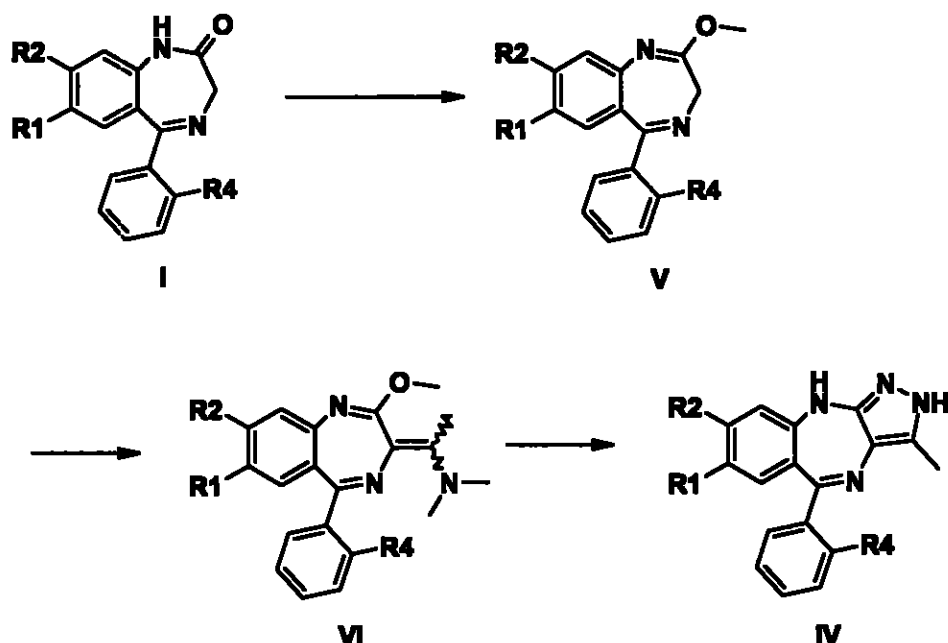
Esquema 1

En el método del esquema 1 se convierte la lactama I en la correspondiente tiolactama II con arreglo a procedimientos ya conocidos de la técnica (WO 2000/064900; Scheibye, S. y col., Bulletin des Sociétés Chimiques Belges, 87, 229-38 (1978); Jesberger, M. y col., Synthesis, 1929-1958 (2003)). Se hace reaccionar la tiolactama II con el dimetil-acetal de la N,N-dimetil-acetamida, con preferencia a una temperatura elevada, por ejemplo, entre 60 y 130°C, para formar el producto intermedio III, que por reacción con la hidrazina forma el derivado pirazol IV.

10

15

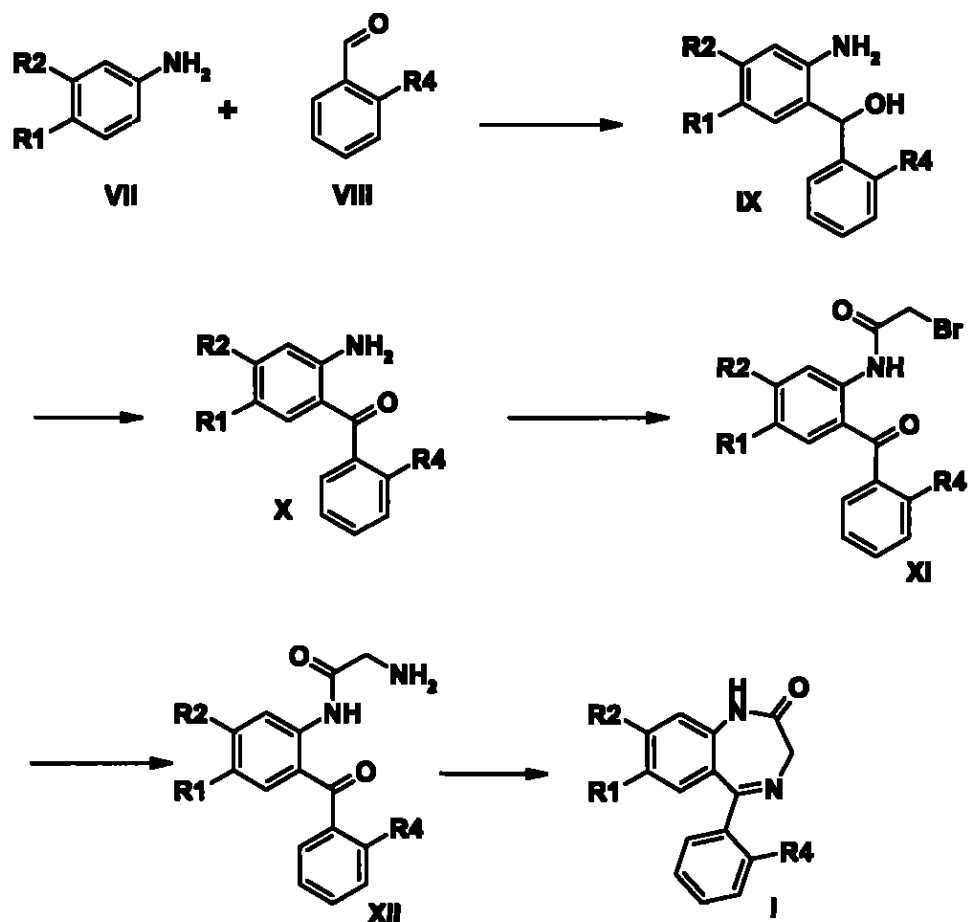
99



Esquema 2

En el método del esquema 2, que es una variación del esquema 1, se convierte la lactama I en el éter de O-metilo V, ya sea por métodos conocidos de la técnica (Walser, A.; y col., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Chichester, Gran Bretaña, vol. 50, 431-543 (1991); Walser, A.; y col., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Chichester, Gran Bretaña, vol. 50, 545-629 (1991); Walser, A.; y col., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Chichester, Gran Bretaña, vol. 50, 631-848 (1991); Walser, A.; y col., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Chichester, Gran Bretaña, vol. 50, 849-946 (1991); Archer, G. A.; y col., Chemical Reviews 68, 747-84 (1968); Sternbach, L. H. y col., Journal of Organic Chemistry 27, 3788-96 (1962); patente U.S. 3,681,341), ya sea por reacción con oxiclорuro de fósforo y posterior reacción con metóxido sódico. Por reacción del éter V con dimetil-acetal de la N,N-dimetil-acetamida se obtiene el producto intermedio VI, que por reacción con la hidrazina forma el derivado pirazol IV.

Los métodos para la obtención de los compuestos de la fórmula I son ya bien conocidos por la bibliografía técnica de la benzodiazepina (Walser, A.; y col., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Chichester, Gran Bretaña, vol. 50: 431-543 (1991); Walser, A.; y col., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Chichester, Gran Bretaña, vol. 50, 545-629 (1991); Walser, A.; y col., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Chichester, Gran Bretaña, vol. 50, 631-848 (1991); Walser, A.; y col., Chemistry of Heterocyclic Compounds, Chichester, Gran Bretaña, vol. 50, 849-946 (1991); Archer, G. A.; y col., Chemical Reviews, 68, 747-84 (1968); Sternbach, L. H. y col., Journal of Organic Chemistry, 27, 3788-96 (1962)).



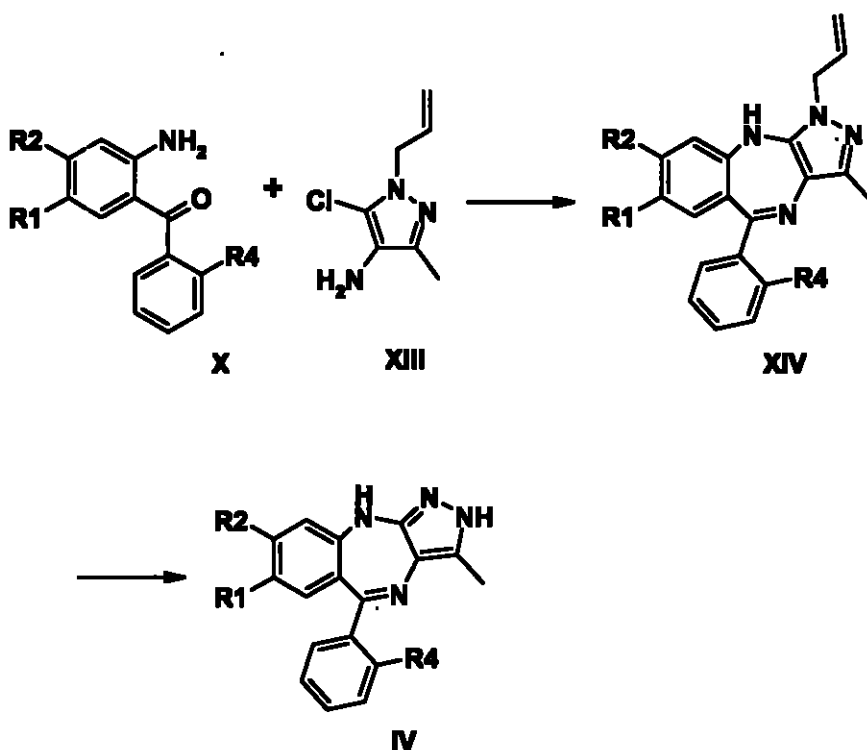
Esquema 3

Para aquellos ejemplos de compuestos de la fórmula I, cuyo modelo de sustitución no se haya descrito previamente, la obtención se rige por el método descrito en el esquema 3, en el que por condensación de un derivado de anilina VII con un aldehído VIII en presencia de un ácido de Lewis, con arreglo al método descrito por Toyoda, T. y col., Tetrahedron Letters 21, 173-6 (1980), se genera un aminoalcohol IX.

Los compuestos de la fórmula VIII son productos comerciales. Los compuestos de la fórmula VIII son productos comerciales o son compuestos conocidos que se preparan partiendo de materiales comerciales por procedimientos ya conocidos de la técnica. Los compuestos de la fórmula VII, exceptuados los compuestos de las fórmulas VIIgg, VIIkk, VIIii y VIIjj, son productos comerciales. Los compuestos de las fórmulas VIIgg y VIIkk pueden obtenerse, por ejemplo, por el método descrito en FR1573745. Los compuestos VIIii y VIIjj se obtienen con arreglo al siguiente método, que se describe con ocasión del compuesto VIIii. Se agita vigorosamente una mezcla de 7,34 g (0,0347 moles) de 1-metoxi-4-nitro-2-isopropoxibenceno y 15 g de níquel Raney en 80 ml de tetrahidrofuran-
etanol (1:1) con una presión de hidrógeno de 50 psi durante 4 horas. Después se filtra la mezcla a través de Celite y se concentra a presión reducida, obteniéndose 4,57 g de la 3-metoxi-4-isopropoxianilina, se que emplea directamente en el paso siguiente. El compuesto VIIjj puede obtenerse de modo similar partiendo del 2-metoxi-4-nitro-1-isopropoxibenceno, que puede obtenerse partiendo de materiales

comerciales aplicando el procedimiento de Castello y col., Tetrahedron Letters 26, 2489-92 (1985).

La oxidación del compuesto IX para obtener la correspondiente amino-cetona X puede efectuarse por métodos ya conocidos de la técnica (véase, p.ej. las referencias de Walser mencionadas antes; Sugawara, T.; y col., Journal of Heterocyclic Chemistry, 16(3), 445-8 (1979); y Leroux, F. y col., Journal of Organic Chemistry, 68, 4693-4699 (2003)). La derivatización de X con un equivalente de glicina se lleva a cabo por reacción del compuesto X con bromuro de bromoacetilo y posterior reacción ya sea con amoníaco para obtener el compuesto XII, ya sea con azida sódica y posterior reducción a amina para obtener el compuesto XII, que seguidamente se somete a ciclación para obtener la lactama I (véase, p.ej. las referencias de Walser mencionadas antes).

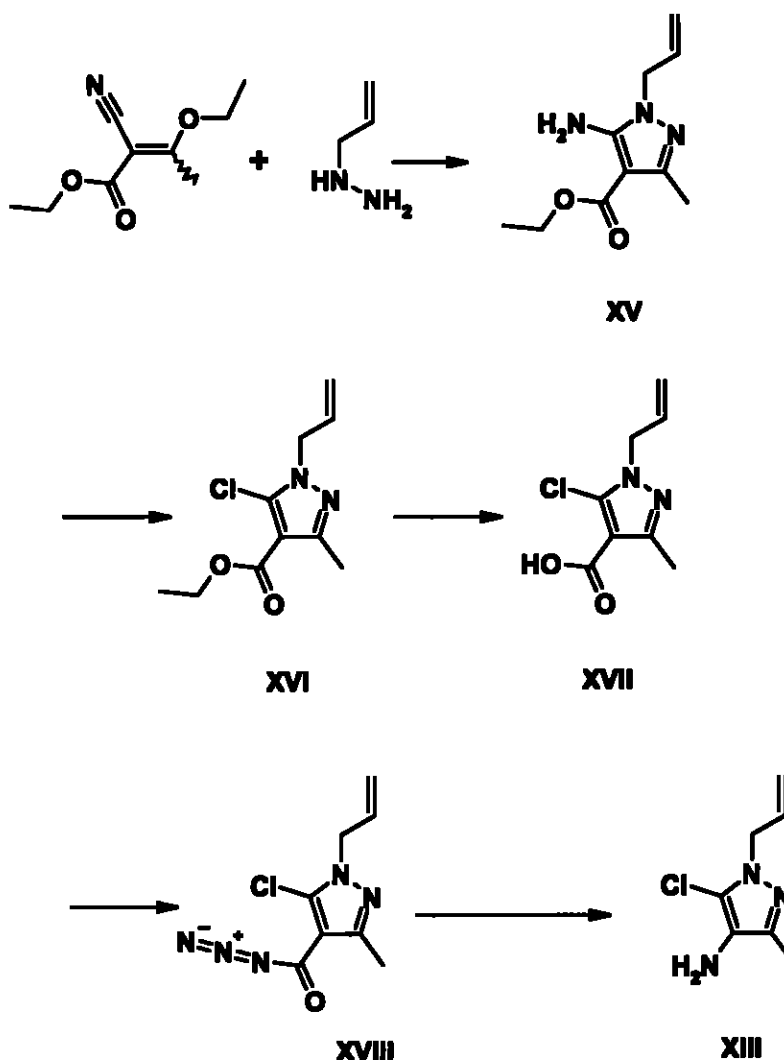


Esquema 4

162

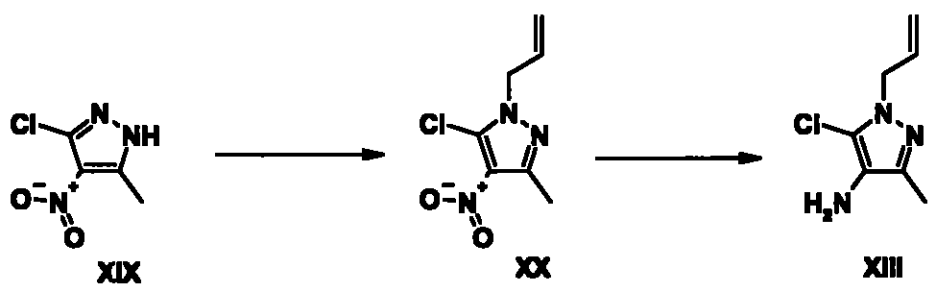
Como alternativa, los derivados pirazol de la fórmula IV pueden obtenerse por el B del esquema 4. Se hace reaccionar el producto intermedio X con el derivado amino-cloro-pirazol XIII para formar el compuesto intermedio XIV. La eliminación del grupo alilo de XIV se realiza por el método general de Taniguchi, T. y col., Tetrahedron Letters 39, 4679-4682 (1998), en el que el producto intermedio XIV reacciona con hidruro de diisobutilaluminio y un catalizador de níquel para obtener el derivado pirazol IV.

El derivado amino-cloro-pirazol XIII se obtiene según los métodos de los esquemas 5 y 6.



Esquema 5

474



Esquema 6

En el esquema 5 se hace reaccionar el 2-ciano-3-etoxi-2-butenoato de etilo con la 2-propenil-hidrazina para obtener el producto intermedio pirazol XV. Puede obtenerse el 2-ciano-3-etoxi-2-butenoato de etilo partiendo de materiales comerciales por el método descrito en la patente U.S. n° 2,824,121. Se convierte el aminoéster XV en el correspondiente derivado clorado XVI por diazotación y reacción con un cloruro en presencia de sales de cobre. Por hidrólisis del éster en condiciones básicas se obtiene el producto intermedio ácido pirazol XVII. Se hace reaccionar el ácido XVII con cloroformiato de metilo y después con una azida para obtener el producto intermedio carbonil-azida de pirazol XVIII, que por calentamiento y purificación proporciona el derivado amino-cloro-pirazol XIII. Como alternativa, el derivado amino-cloro-pirazol XIII puede obtenerse por alilación del nitropirazol XIX (formándose el compuesto XX) y posterior reducción del grupo nitro a amino (esquema 6).

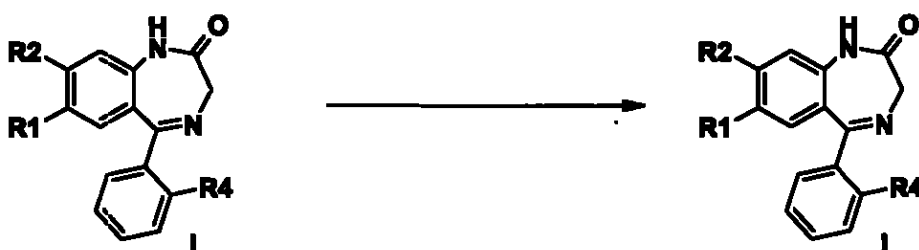
Las sustituciones adicionales de R¹ y R² pueden obtenerse cuando R¹ o R² es un grupo funcional que puede sufrir una transformación ulterior. Por ejemplo, en los casos en los que R¹ y R² son flúor, es posible la monosustitución por

reacción de un alcohol o amina en presencia de una base. Estas reacciones se ilustran en los esquemas 7, 8 y 9.



Esquema 7

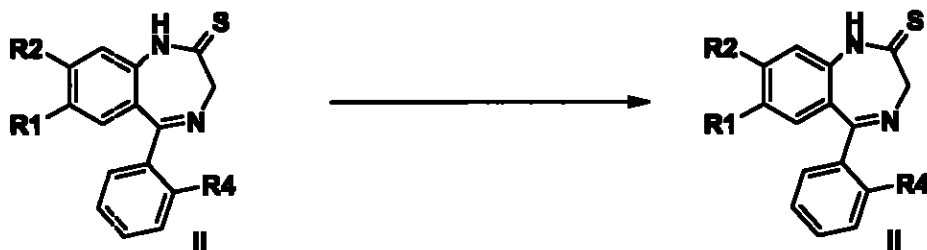
- 5 Puede recurrirse a esta reacción para convertir los compuestos del tipo (2-amino-4,5-difluorfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xmm) en compuestos de tipo (2-amino-5-fluor-4-metoxifenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xa) y (2-amino-5-fluor-4-(3-(4-morfolinil)propoxi)fenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xi).



Esquema 8

- Puede recurrirse a esta reacción para convertir compuestos del tipo 5-(2-clorofenil)-7,8-difluor-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Imm) en compuestos del tipo 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ia) y 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ib).

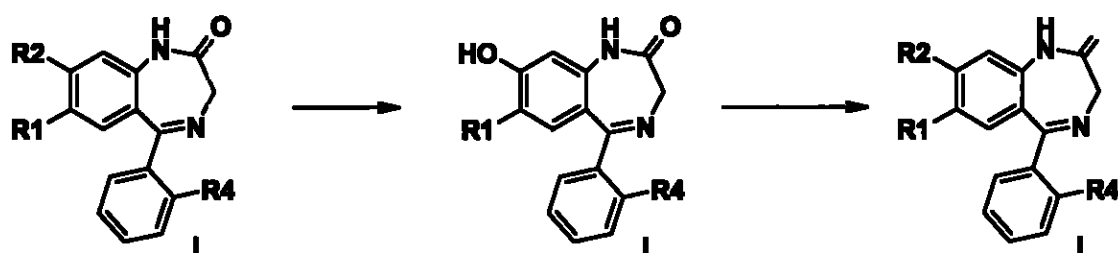
105



Esquema 9

Puede recurrirse a esta reacción para convertir compuestos del tipo 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7,8-difluor-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIImm) en compuestos del tipo 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIa), 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-metoxietoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIIf), 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-etoxi-7-fluor-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIg) y 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-(1-metiletoxi)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIh).

En los compuestos, en los que R² es un grupo metoxi, el producto intermedio podrá desmetilarse para obtener el correspondiente derivado hidroxilo, que puede alquilarse a continuación. Esto se describe en el esquema 10.



Esquema 10

Puede aplicarse esta reacción, por ejemplo, para convertir compuestos del tipo 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Id) en compuestos del tipo 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-(3-(4-

106

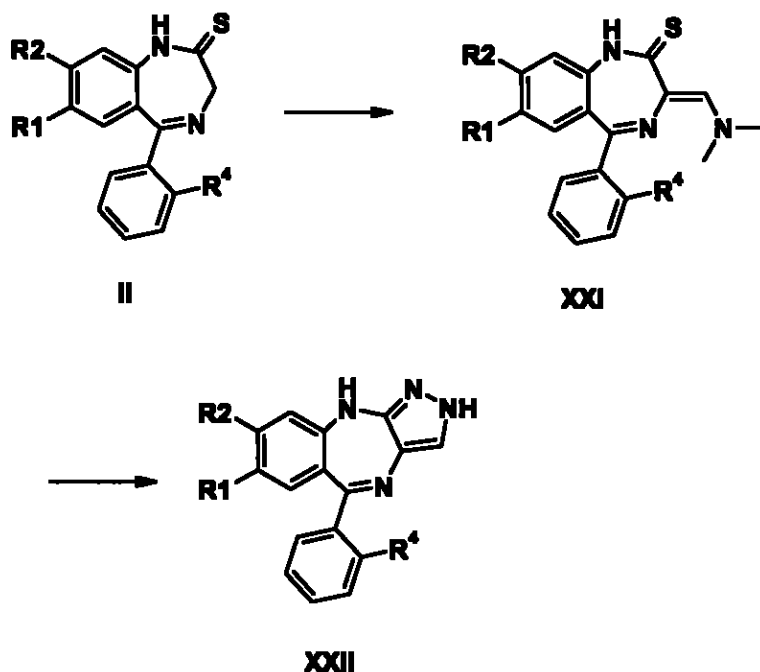
morfolinil)propoxi)) -2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ij), 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxietoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Inn), 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ioo) y
 5 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ipp). Puede recurrirse también a esta reacción para convertir un compuesto de la fórmula 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ib) en compuestos del tipo 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi)) -2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ik), 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(2-
 10 ((2-metoxietil)metilamino)-etoxi)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Iv), 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Iqq), 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(1-t-butoxicarbonil-4-piperidinil)metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Irr) y 8-(2-cloroetoxi)-5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Iss).

Los compuestos de la fórmula IV, en la que R^1 es CN o $C(O)N(R^6)_2$ pueden convertirse en compuestos en los que R^1 es
 20 COOH o COO-alquilo mediante métodos ya conocidos de la técnica, por ejemplo, los descritos en la patente U.S. 6,440,959.

Para aquellos compuestos de la fórmula IV, en la que R^3 es H (compuestos de la fórmula XXII), dichos compuestos
 25 pueden obtenerse con arreglo al método general descrito en el esquema 11.

458

167



Esquema 11

Este proceso se ha descrito previamente para aquellos compuestos en los que R² es H en la patente U.S. de propiedad
 5 compartida n° 6,440,959. Se hace reaccionar la tiolactama II con el dietil-acetal de la dimetilformamida para obtener el producto intermedio XXI, que se trata seguidamente con hidrazina para obtener la pirazolobenzodiazepina XXII. Los
 ejemplos específicos de esta reacción podrán encontrarse en
 10 los siguientes ejemplos de 90 a 92,.

Tabla de sustituciones

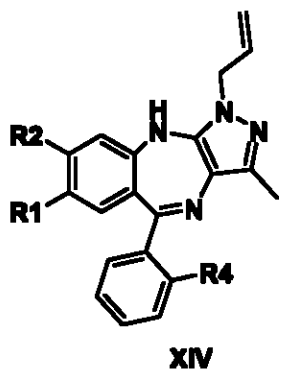
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
a	F	OCH ₃	CH ₃	Cl
b	CN	OCH ₃	CH ₃	Cl
c	H ₂ NCO	OCH ₃	CH ₃	Cl
d	Br	OCH ₃	CH ₃	Cl
e	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	H

709

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
f	F	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	Cl
g	F	OCH ₂ CH ₃	CH ₃	Cl
h	F	OCH (CH ₃) ₂	CH ₃	Cl
i	F	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N (CH ₂ CH ₂) ₂ O	CH ₃	Cl
j	Br	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N (CH ₂ CH ₂) ₂ O	CH ₃	Cl
k	CN	OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N (CH ₂ CH ₂) ₂ O	CH ₃	Cl
l	F	N (CH ₃) ₂	CH ₃	Cl
m	CN	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	Cl
n	CN	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	Cl
o	F	OCH ₂ CH (CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₃	CH ₃	Cl
p	CN	OCH ₂ CH (CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₃	CH ₃	Cl
q	F	OCH ₂ CH ₂ N (CH ₂ CH ₂) ₂ O	CH ₃	Cl
r	CN	OCH ₂ CH ₂ N (CH ₂ CH ₂) ₂ O	CH ₃	Cl
s	F	OCH ₂ CH ₂ N (CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₃	CH ₃	Cl
t	CN	OCH ₂ CH ₂ N (CH ₂ CH ₂) ₂ NCH ₃	CH ₃	Cl
u	F	OCH ₂ CH ₂ N (CH ₃) CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	Cl
v	CN	OCH ₂ CH ₂ N (CH ₃) CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	Cl
w	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl
x	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	Cl
y	OCH ₃	Cl	CH ₃	Cl
z	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	Cl
aa	OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	OCH ₃
bb	-OCH ₂ O-		CH ₃	Cl
cc	Cl	OCH ₃	CH ₃	Cl
dd	OCH ₃	F	CH ₃	Cl
ee	OCH ₃	CF ₃	CH ₃	Cl

	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
ff	OCH ₃	Ph	CH ₃	Cl
gg	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	Cl
hh	CH ₃	Cl	CH ₃	Cl
ii	OCH ₃	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	Cl
jj	OCH(CH ₃) ₂	OCH ₃	CH ₃	Cl
kk	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	Cl
mm	F	F	CH ₃	Cl
nn	Br	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	Cl
oo	Br	OCH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	Cl
pp	Br	OH	CH ₃	Cl
qq	CN	OH	CH ₃	Cl
rr	CN	OCH ₂ CH(CH ₂ CH ₂) ₂ NCOOC(CH ₃) ₃	CH ₃	Cl
ss	CN	OCH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃	Cl

Los compuestos de la fórmula XIV

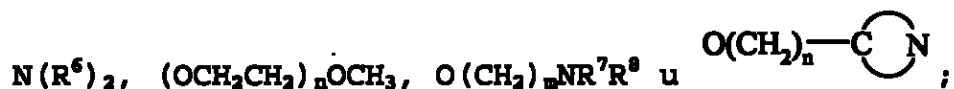


en la que

R¹ es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN,
5 C(O)N(R⁶)₂ u (OCH₂CH₂)_nOCH₃;

R² es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno,
OH, alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo,

110



es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente

sustituido por alquilo o C(O)OR⁶;

o R¹ y R² juntos forman un anillo heterocíclico de 5 esla-

5 bones;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, alquilo o alcoxi;

cada R⁶ con independencia de su aparición es hidrógeno o

alquilo;

R⁷ y R⁸ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o

10 alcoxialquilo o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno

al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones

que está opcionalmente sustituido por alquilo;

cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y

m es 2, 3 ó 4

15 son compuestos nuevos, útiles como productos intermedios

para la obtención de compuestos de la fórmula IV. En una

forma de ejecución, la presente invención proporciona com-

puestos de la fórmula XIV. En otra forma de ejecución, la

presente invención proporciona los siguientes compuestos

20 concretos de la fórmula XIV:

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7,8-trimetil-1-(2-propenil)-
pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-3-metil-1-(2-
propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

25 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-3-metil-1-(2-prope-
nil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

8-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-1-(2-

112

- propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
- 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-3,7-dimetil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
- 1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-5-(2-metoxifenil)-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
- 5-(2-clorofenil)-8,10-dihidro-7-metil-1,3-dioxolo[4,5-h]pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
- 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
- 10 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-fluor-7-metoxi-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
- 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-1-(2-propenil)-8-trifluormetil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
- 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-8-fenil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
- 15 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-8-metoxietoxi-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
- 8-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7-dimetil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
- 20 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-8-(1-metiletoxi)-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
- 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-(1-metiletoxi)-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina; y
- 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-metoxietoxi-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.
- 25

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la presente invención, p.ej. un compuesto de la fórmula IV o una

sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Las composiciones pueden administrarse también por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios o parenteral, por ejemplo, en forma de soluciones inyectables.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen uno o varios compuestos de la fórmula IV y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Dichas composiciones pueden fabricarse de modo ya conocido en la técnica, por ejemplo, mediante procesos de mezclado, encapsu-
15 lado, disolución, granulación, emulsionado, recubrimiento, grageado o liofilización. Estas composiciones farmacéuticas pueden formularse con excipientes inorgánicos u orgánicos terapéuticamente inertes. La lactosa, el almidón de maíz o derivados del mismo, el talco, el ácido esteárico o sus sales
20 pueden utilizarse como excipientes para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los excipientes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda incluyen a los aceites vegetales, ceras y grasas. En función de la naturaleza de la sustancia activa, por lo general no se
25 requiere el uso de excipientes en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los excipientes idóneos para la fabricación de soluciones y jarabes son el agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Los excipientes idóneos para las

inyecciones son el agua, los alcoholes, polioles, glicerina, aceites vegetales, fosfolípidos y tensioactivos. Los excipientes idóneos para los supositorios son los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, las grasas y los polioles
5 semilíquidos.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener además agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes, agentes aromáticos, sales
10 para variar la presión osmótica, tampones, agentes de recubrimiento y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas, incluidos los ingredientes activos adicionales, distintos a los de la fórmula IV.

Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos
15 de la fórmula IV y sus sales farmacéuticamente aceptables y las composiciones que contienen estos compuestos son útiles para el tratamiento o control de trastornos de proliferación celular, en particular los trastornos oncológicos. Estos compuestos y las formulaciones que contienen dichos compuestos
20 son útiles en particular para el tratamiento o control de tumores sólidos, por ejemplo, tumores de mama, de próstata, de pulmón o de colon.

Una cantidad o dosificación terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula IV puede variar dentro de amplios
25 límites y deberá ajustarse a las peculiaridades concretas de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a humanos adultos que pesen 70 Kg, puede ser idónea una dosificación diaria de 10 mg a 10.000

115

mg, con preferencia de 200 mg a 1.000 mg, aunque el límite superior podrá rebasarse si se considera indicado. La dosificación diaria puede administrarse en forma de dosis única o dividirse en varias subdosis o, para la administración parenteral, podrá dispensarse en forma de infusión continua.

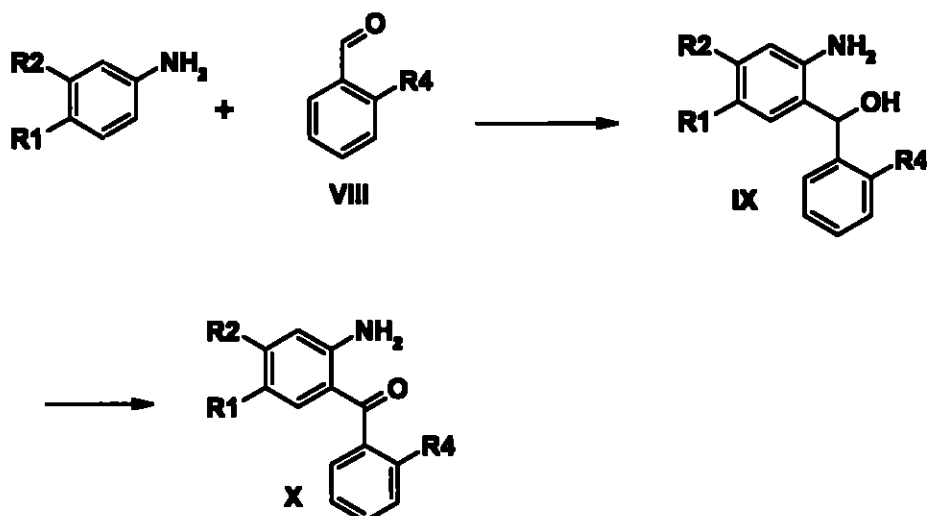
Los ejemplos siguientes se presentan con el fin de facilitar la comprensión de la presente invención, pero en modo alguno se pretende limitar con ellos su alcance.

10 Ejemplos:

En general: en los ejemplos, las temperaturas se indican en grados centígrados. En cuanto a los datos de los espectros de masas, los valores se indican en forma de ion MH⁺/Z obtenidos en modo positivo, electrospray, las mediciones se realizan en un espectrómetro de masas del tipo Micromass Platform II.

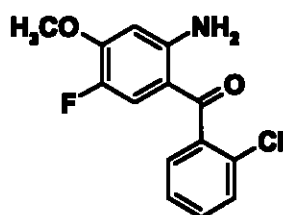
Cuando se dice que un ejemplo se realiza de modo similar al descrito en otro ejemplo, las condiciones son las mismas que las indicadas en el ejemplo original, excepto que en algunos casos se emplean cantidades distintas de los materiales. Cuando se emplea una cantidad diferentes de un material de partida, los demás ingredientes empleados en el ejemplo en cuestión tendrán una cantidad que guarda la misma proporción con dicho material de partida que en el ejemplo original.

Obtención de productos intermedios aminobenzofenona X
(esquema 3)



Ejemplo 1

5 Obtención de la (2-amino-5-fluor-4-metoxifenil)-(2-cloro-
rofenil)-metanona (Xa)



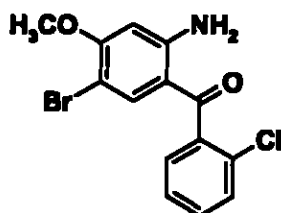
Se añade por goteo una solución de 2,0 g (0,0142 moles) de 4-fluor-3-metoxi-anilina en 20 ml de diclorometano a 2,24 g (0,0142 moles) de diclorofenilborano en 20 ml de diclorometano entre -20 y -30°C, después se añaden 3,59 g (0,0355 moles) de trietilamina en 10 ml de diclorometano. Se agita la mezcla durante 30 minutos; a continuación se añade 2,0 g (0,0142 moles) de 2-clorobenzaldehído en 30 ml de dicloro-
15 metano. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. Con agitación rápida se añaden a la mezcla reaccionante 100 ml de agua

fría, después 150 ml de salmuera. Se separa la capa de diclorometano, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se agita el residuo (4,5 g, en forma de aceite marrón) a temperatura ambiente durante 5 1 hora con 10 ml de éter de dietilo y 30 ml de hidróxido sódico 2 M. Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se seca la fase acetato de etilo con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 3,6 g del correspondiente aminoalcohol IXa ($R^1 =$ 10 F, $R^2 = OCH_3$, $R^4 = Cl$), que se utiliza directamente en el paso siguiente.

Se disuelve el aminoalcohol (3,6 g) obtenido en la reacción previa en 60 de diclorometano y se agita con 6,09 g (0,071 moles) de dióxido de manganeso. Pasadas cuatro horas 15 se filtra la mezcla y se concentra a presión reducida, obteniéndose 4,2 g de la cetona en bruto (2-amino-5-fluor-4-metoxifenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xa), en forma de aceite marrón. Se purifica la cetona en bruto por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo- 20 hexanos, de este modo se obtienen 2,03 g de la (2-amino-5-fluor-4-metoxifenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xa). $MH^+/Z = 280$.

Ejemplo 2

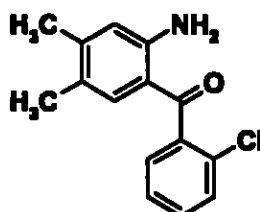
Obtención de la (2-amino-5-bromo-4-metoxifenil)-(2-clo- 25 rofenil)-metanona (Xd)



Se obtiene la (2-amino-5-bromo-4-metoxifenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xd) por reacción del 2-clorobenzaldehído con 0,086 moles de la 4-bromo-3-metoxi-anilina de modo similar al descrito en el ejemplo 1. $MH^+/Z = 340$.

Ejemplo 3

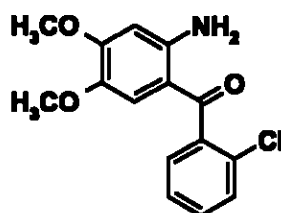
Obtención de la (2-amino-4,5-dimetilfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xw)



Se obtiene la (2-amino-4,5-dimetilfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xw) por reacción del 2-clorobenzaldehído con 0,123 moles de la 3,4-dimetil-anilina de modo similar al descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 4

Obtención de la (2-amino-4,5-dimetoxifenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xx)

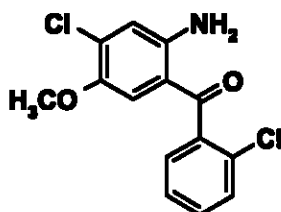


Se obtiene la (2-amino-4,5-dimetoxifenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xx) por reacción de 2-clorobenzaldehído con

0,0196 moles de la 3,4-dimetoxi-anilina de modo similar al descrito en el ejemplo 1. $MH^+/Z = 292$.

Ejemplo 5

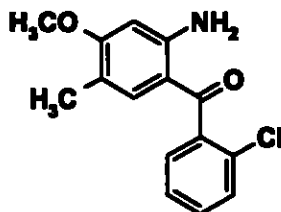
Obtención de la (2-amino-4-cloro-5-metoxifenil) - (2-cloro-
5 rofenil) -metanona (Xy)



Se obtiene la (2-amino-4-cloro-5-metoxifenil) - (2-cloro-
rofenil) -metanona (Xy) por reacción del 2-clorobenzaldehído
con 0,019 moles de la 3-cloro-4-metoxi-anilina de modo
10 similar al descrito en el ejemplo 1. $MH^+/Z = 296$.

Ejemplo 6

Obtención de la (2-amino-4-metoxi-5-metilfenil) - (2-
clorofenil) -metanona (Xz)



15 Se obtiene la (2-amino-4-metoxi-5-metilfenil) - (2-cloro-
rofenil) -metanona (Xz) por reacción del 2-clorobenzaldehído
con 0,0226 moles de la 3-metoxi-4-metil-anilina de modo
similar al descrito en el ejemplo 1. $MH^+/Z = 276$.

Ejemplo 7

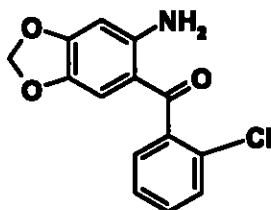
Obtención de la (2-amino-4,5-dimetoxifenil)-(2-metoxi-
fenil)-metanona (Xaa)



5 Se obtiene la (2-amino-4,5-dimetoxifenil)-(2-metoxifenil)-metanona (Xaa) por reacción del 2-metoxibenzaldehído con 0,0196 moles de la 3,4-dimetoxi-anilina de modo similar al descrito en el ejemplo 1. $MH^+/Z = 288$.

Ejemplo 8

10 Obtención de la (6-amino-1,3-benzodioxol-5-il)-(2-clorofenil)-metanona (Xbb)

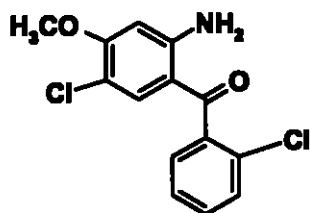


15 Se obtiene la (6-amino-1,3-benzodioxol-5-il)-(2-clorofenil)-metanona (Xbb) por reacción del 2-clorobenzaldehído con 0,020 moles de la 3,4-metilendioxi-anilina de modo similar al descrito en el ejemplo 1. $MH^+/Z = 276$.

Ejemplo 9

Obtención de la (2-amino-5-cloro-4-metoxifenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xcc)

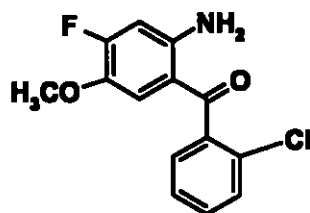
120



Se obtiene la (2-amino-5-cloro-4-metoxifenil) - (2-clorofenil)-metanona (Xcc) por reacción del 2-clorobenzaldehído con 0,019 moles de la 3-metoxi-4-cloro-anilina de modo similar al descrito en el ejemplo 1. $MH^+/Z = 296$.

Ejemplo 10

Obtención de la (2-amino-4-fluor-5-metoxifenil) - (2-clorofenil)-metanona (Xdd)

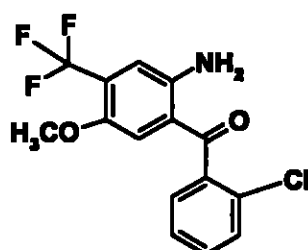


Se obtiene la (2-amino-4-fluor-5-metoxifenil) - (2-clorofenil)-metanona (Xdd) por reacción del 2-clorobenzaldehído con 0,0223 moles de la 3-fluor-4-metoxi-anilina de modo similar al descrito en el ejemplo 1. $MH^+/Z = 280$.

Ejemplo 11

Obtención de la (2-amino-5-metoxi-4-trifluormetilfenil) - (2-clorofenil)-metanona (Xee)

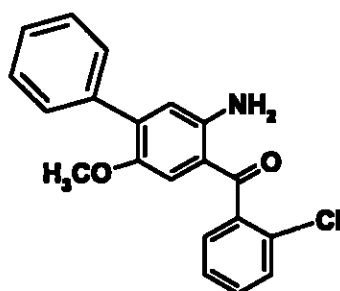
122



Se obtiene la (2-amino-5-metoxi-4-trifluormetilfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xee) por reacción del 2-clorobenzaldehído con 0,0263 moles de la 4-metoxi-3-trifluormetil-anilina de modo similar al descrito en el ejemplo 1. $MH^+/Z = 330$.

Ejemplo 12

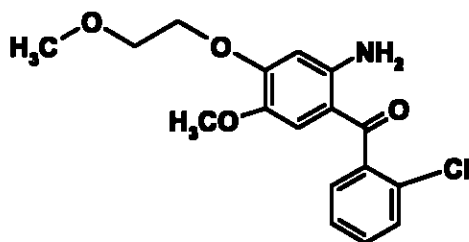
Obtención de la (2-amino-5-metoxi-4-fenilfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xff)



Se obtiene la (2-amino-5-metoxi-4-fenilfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xff) por reacción del 2-clorobenzaldehído con 0,0226 moles de la 4-metoxi-3-fenil-anilina de manera similar a la descrita en el ejemplo 1. $MH^+/Z = 338$.

Ejemplo 13

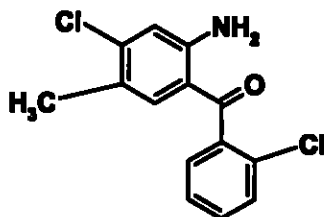
Obtención de (2-amino-5-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xgg)



Se obtiene la (2-amino-5-metoxi-4-(2-metoxietoxi)-fenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xgg) por reacción del 2-clorobenzaldehído con 0,0296 moles de la 4-metoxi-3-(2-metoxietoxi)-anilina de modo similar al descrito en el ejemplo 1. MH+/Z = 336.

Ejemplo 14

Obtención de la (2-amino-4-cloro-5-metilfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xhh)



10

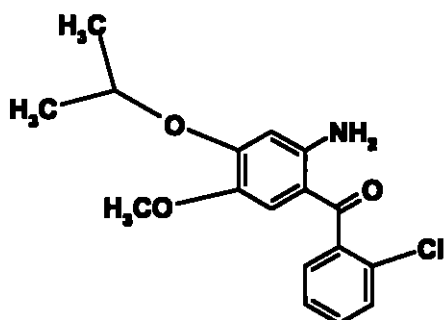
Se obtiene la (2-amino-4-cloro-5-metilfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xhh) por reacción del 2-clorobenzaldehído con 0,0318 moles de la 3-cloro-4-metil-anilina de modo similar al descrito en el ejemplo 1. MH+/Z = 280.

15

Ejemplo 15

Obtención de (2-amino-5-metoxi-4-(1-metiletoxi)fenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xii)

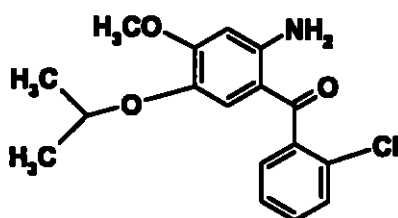
723



Se obtiene la (2-amino-5-metoxi-4-(1-metiletoxi)fenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xii) por reacción del 2-clorobenzaldehído con 0,0252 moles de la 3-isopropoxi-4-metoxi-anilina de modo similar al descrito en el ejemplo 1. $MH^+/Z = 320$.

Ejemplo 16

Obtención de (2-amino-4-metoxi-5-(1-metiletoxi)fenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xjj)



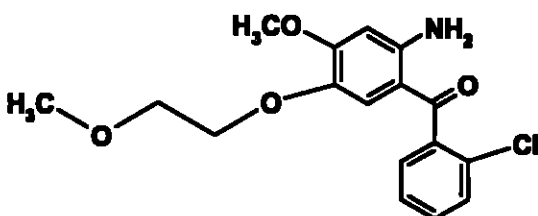
Se obtiene la (2-amino-4-metoxi-5-(1-metiletoxi)fenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xjj) por reacción del 2-clorobenzaldehído con 0,0267 moles de la 4-isopropoxi-3-metoxi-anilina de modo similar al descrito en el ejemplo 1. $MH^+/Z = 320$.

Ejemplo 17

Obtención de (2-amino-4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)fenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xkk)

725

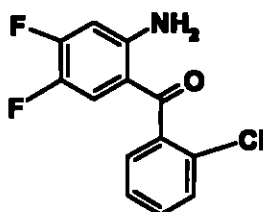
124



Se obtiene la (2-amino-4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)fenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xkk) por reacción del 2-clorobenzaldehído con 0,0242 moles de la 3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)-anilina de modo similar al descrito en el ejemplo 1. MH+/Z = 336.

Ejemplo 18

Obtención de (2-amino-4,5-difluorfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xmm)



10

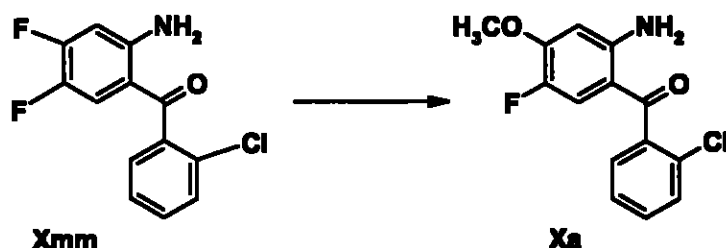
Se obtiene la (2-amino-4,5-difluorfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xmm) por reacción del 2-clorobenzaldehído con 0,30 moles de 3,4-difluor-anilina de modo similar al descrito en el ejemplo 1. MH+/Z = 268.

15

Ejemplo 19

Obtención de la (2-amino-5-fluor-4-metoxifenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xa) partiendo de la (2-amino-4,5-difluorfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xmm)

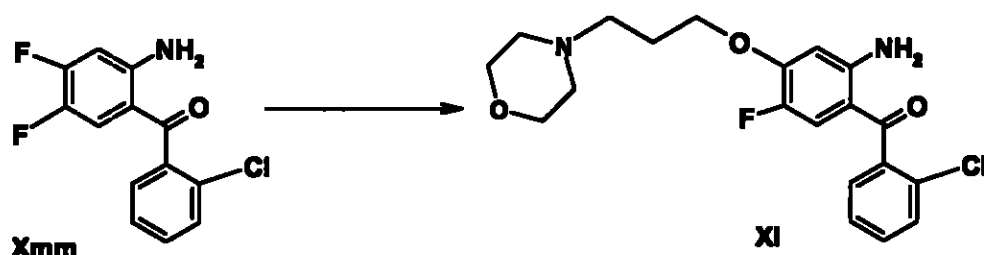
726



Se mantiene en ebullición a reflujo en atmósfera de gas inerte durante 80 minutos una solución de 2,01 g (0,0075 moles) de la (2-amino-4,5-difluorfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xmm), 24 ml de metanol y 2,08 ml de una solución de metóxido sódico al 25 %. Después se enfría la mezcla, se recoge en acetato de etilo y se lava dos veces con salmuera. Se seca el extracto en acetato de etilo con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 2,04 g de la aminobenzofenona (2-amino-5-fluor-4-metoxifenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xa), en forma de sólido cristalino amarillo. $MH^+/Z = 280$.

Ejemplo 20

Obtención de la (2-amino-5-fluor-4-(3-(4-morfolinil)propoxi)fenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xi)

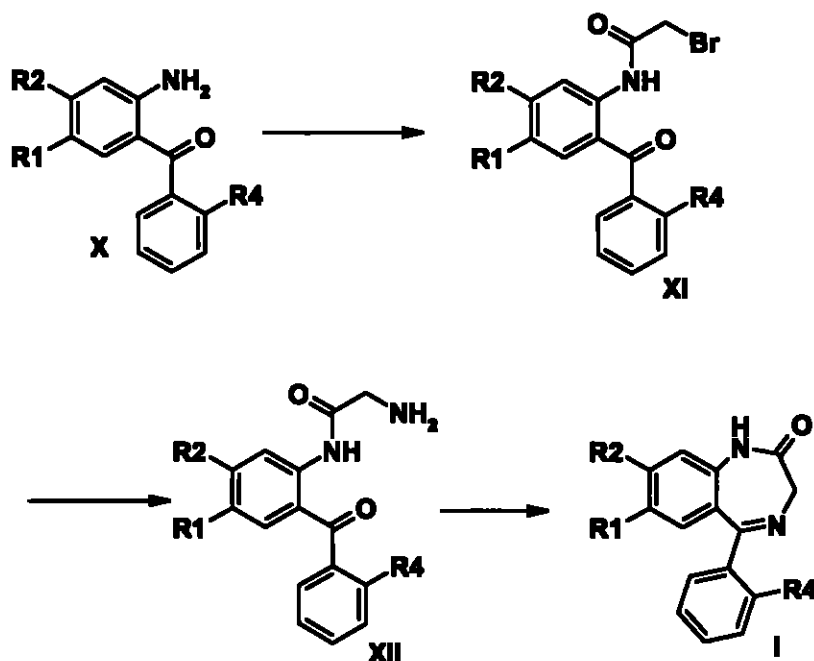


Se agita a temperatura ambiente durante 4 horas una mezcla de 1,4 g (0,035 moles) de hidruro sódico del 60 %, 25 ml de dioxano, 2,68 g (0,01 moles) de (2-amino-4,5-difluorfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xmm) y 2,23 g (0,016 moles) de 4-morfolinapropanol. Se interrumpe la reacción con la

120

adición de 50 ml de agua. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y se lava el extracto con agua, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se tritura el residuo con hexano y después se recristaliza en 5 hexano-acetato de etilo, obteniéndose 2,55 g de la (2-amino-5-fluor-4-(3-(4-morfolinil)propoxi)fenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xi). $MH^+/Z = 393$.

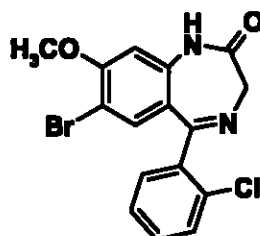
Obtención de lactamas I partiendo de aminobenzofenonas X (esquema 3)



10

Ejemplo 21

Obtención de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Id)



77.9

Se añade una solución de 3,5 ml (0,04 moles) de bromuro de bromoacetilo en 3,5 ml de diclorometano a una solución enfriada (0°C) de 11,8 g (0,035 moles) de (2-amino-5-bromo-4-metoxifenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xd), 2,94 ml de piridina y 350 ml de diclorometano durante 30 minutos. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora más y seguidamente se reparte entre agua y diclorometano. Se lava la fase diclorometano con una solución saturada de sulfato de cobre, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 16,5 g de la bromoacetil-anilida XIId.

Se disuelve la bromoacetanilida (XIId) en bruto, obtenida en el paso anterior (16,5 g, 0,0357 moles) en 250 ml de tetrahidrofurano y 80 ml de metanol. Se enfría la mezcla a -78°C y se le añaden 35 ml de amoníaco destilado. Se agita la mezcla durante 1,5 horas; después se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas más, durante este tiempo se deja que se evapore el exceso de amoníaco. Se concentra la mezcla a presión reducida y se reparte el residuo entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase acetato de etilo sucesivamente con agua y después con salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 13,6 g de la amino-anilida XIIId en bruto.

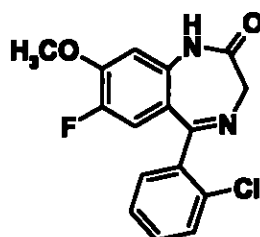
Se suspende el compuesto XIIId en bruto obtenido en la reacción previa en 375 ml de etanol, se mantiene en ebullición a reflujo durante 24 horas y después se enfría. Se recoge el producto por filtración, obteniéndose 9,2 g de la

729

7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Id). $MH^+/Z = 379$.

Ejemplo 22

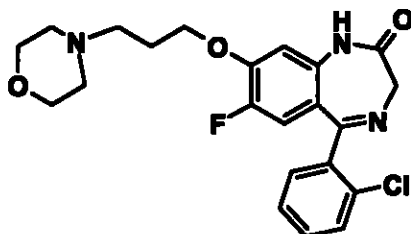
Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ia)



Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ia) por reacción de 0,125 moles de la (2-amino-5-fluor-4-metoxifenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xa) con bromuro de bromoacetilo del modo descrito en el ejemplo 21. $MH^+/Z = 319$.

Ejemplo 23

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-(3-(4-morfolinil)propoxi)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ii)

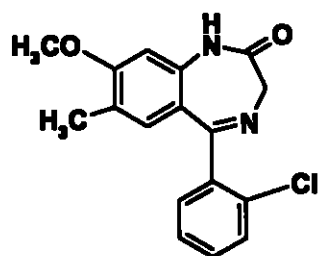


15

Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-(3-(4-morfolinil)propoxi)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ii) por reacción de 0,0062 moles de (2-amino-5-fluor-4-(3-(4-morfolinil)propoxi)fenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xi) con bromuro de bromoacetilo del modo descrito en el ejemplo 21. $MH^+/Z = 432$.

Ejemplo 24

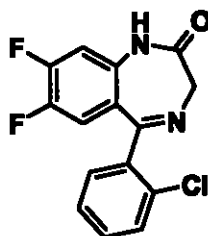
Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-7-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Iz)



5 Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-7-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Iz) por reacción de 0,13 moles de (2-amino-4-metoxi-5-metilfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xz) con bromuro de bromoacetilo del modo descrito en el ejemplo 21.

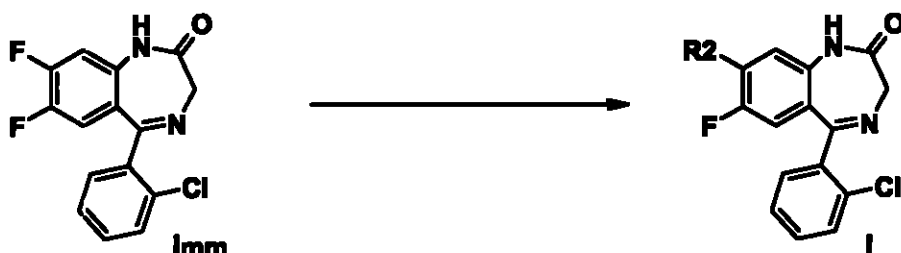
10 Ejemplo 25

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-7,8-difluor-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Imm)



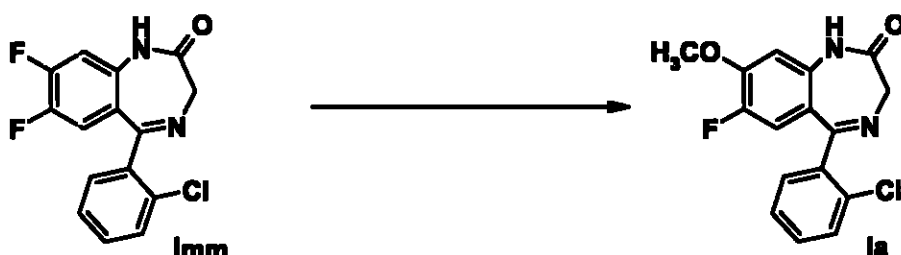
15 Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-7,8-difluor-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Imm) por reacción de 0,019 moles de (2-amino-4,5-difluorfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xmm) con bromuro de bromoacetilo del modo descrito en el ejemplo 21. $MH^+/Z = 307$.

Conversión de lactamas (esquema 8)



Ejemplo 26

Conversión de la 5-(2-clorofenil)-7,8-difluor-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Imm) en la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ia)



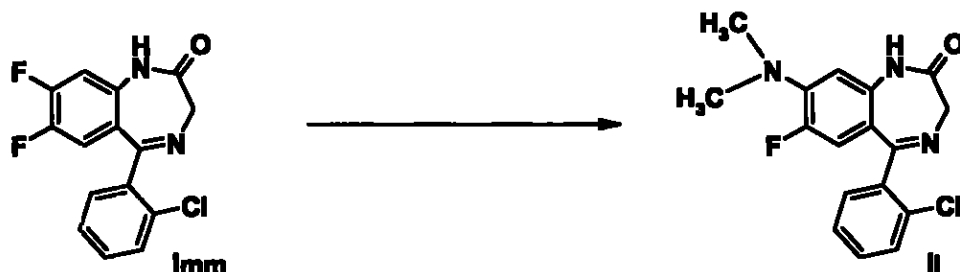
Dentro de un reactor sellado se calienta en un microondas a 100°C durante 40 minutos una mezcla de 0,10 g (0,00033 moles) de la 5-(2-clorofenil)-7,8-difluor-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Imm), 2 ml de metanol y 0,03 g de hidruro sódico. Después se enfría la mezcla, se diluye con acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua y con salmuera. Se seca la mezcla con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 0,103 g de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ia), en forma de sólido blanco. MH⁺/Z = 319.

Ejemplo 27

Conversión de la 5-(2-clorofenil)-7,8-difluor-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Imm) en la 5-(2-clorofenil)-

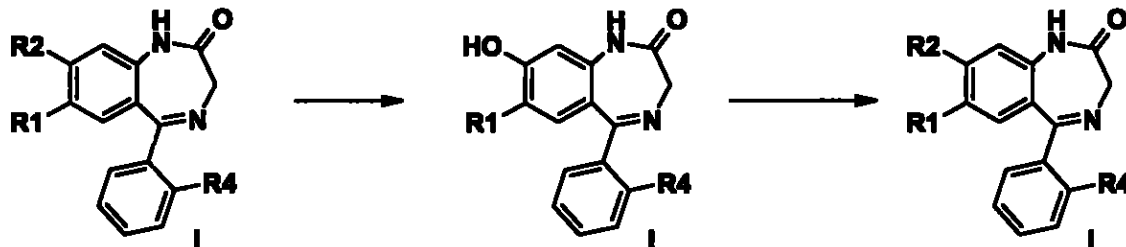
131

8-N,N-dimetilamino-1,3-dihidro-7-fluor-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (II)



En un microondas se calienta a 150°C durante 30 minutos una mezcla de 0,9201 g (0,003 moles) de 5-(2-clorofenil)-7,8-difluor-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Imm) y 3 ml de una solución 2,0 M de dimetilamina en tetrahidrofurano. Se enfría la mezcla y después se concentra a presión reducida. Se tritura el residuo con acetato de etilo-hexano, obteniéndose 0,63 g de la 5-(2-clorofenil)-8-N,N-dimetilamino-1,3-dihidro-7-fluor-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (II), en forma de sólido amarillo. MH⁺/Z = 332.

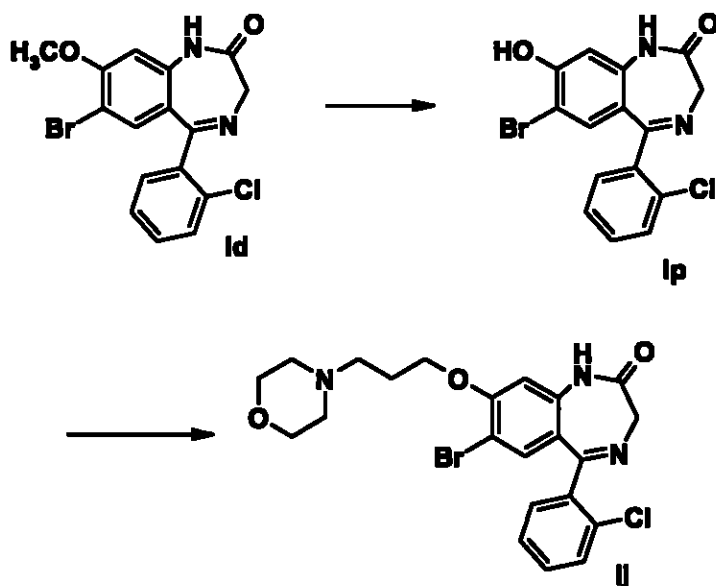
Conversión de lactamas (esquema 10)



15 Ejemplo 28

Conversión de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Id) en la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ij)

423



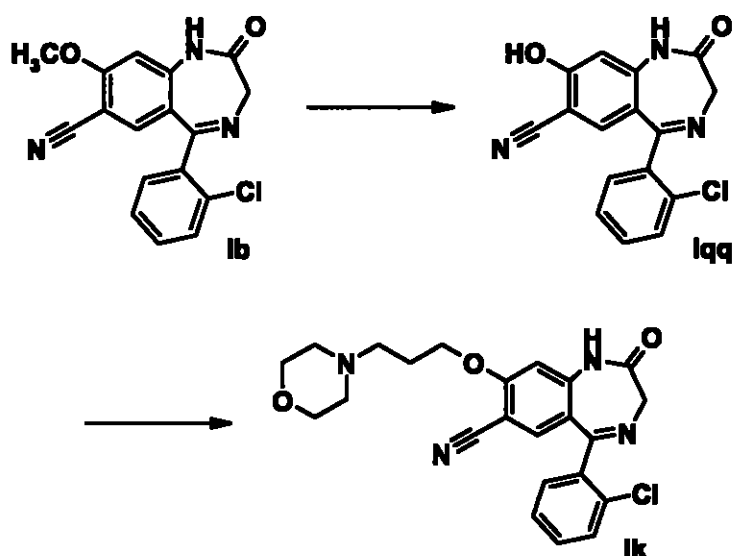
Se agita durante una noche una solución de 1,00 g (0,0263 moles) de 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Id) en 85 ml de 1,2-dicloro-
 5 roetano junto con 1,053 g (0,0079 moles) de tricloruro de aluminio. Se añade otro 1,00 g de tricloruro de aluminio y se agita la mezcla durante una noche, pasado este tiempo se vierte la mezcla sobre agua-hielo. Se extrae la mezcla con diclorometano-metanol, se lava la fase orgánica dos veces con
 10 agua y después se seca con sulfato sódico anhidro. Se concentra la solución a presión reducida, obteniéndose 0,700 g de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ipp) (MH⁺/Z = 465), que tiene una pureza suficiente para poder utilizarse en el paso siguiente.

15 Se agita a 50°C, en atmósfera de argón, durante 73 horas una mezcla de 1,8281 g (0,005 moles) de 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ipp) del paso anterior, 0,636 g de carbonato sódico, 0,9818 g (0,006 moles) de 4-(3-cloropropil)-morfolina y 50 ml de
 20 dimetilformamida. Después se enfría la mezcla y se reparte

entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato
sódico. Se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de
etilo. Se lavan las fases acetato de etilo sucesivamente con
una solución saturada de bicarbonato sódico, agua, salmuera y
5 después se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se
concentran a presión reducida, obteniéndose la 7-bromo-5-(2-
clorofenil)-1,3-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-2H-1,4-
benzodiazepin-2-ona (Ij) en bruto. Se obtiene la 7-bromo-5-
(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-2H-
10 1,4-benzodiazepin-2-ona (Ij) pura (1,721 g) por cromatografía
a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-
metanol (90:10). $MH^+/Z = 492$.

Ejemplo 29

Conversión de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-
15 8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ib) en la 5-(2-clorofe-
nil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-2H-1,4-
benzodiazepin-2-ona (Ik)



Se agita a 42°C durante 8 horas una solución de 1,2 g
20 (0,0037 moles) de 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-

metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ib, obtenida en el ejemplo 30) en 100 ml de 1,2-dicloroetano junto con 2,5 g (0,0187 moles) de tricloruro de aluminio, pasado este tiempo se añaden otros 2,5 g de tricloruro de aluminio. Se continúan el calentamiento y la agitación durante 48 horas más, paso este tiempo se añaden otros 2,5 g de tricloruro de aluminio. Después de 6 horas se enfría la mezcla y se vierte sobre agua-hielo. Se extrae la fase acuosa con diclorometano-metanol-tetrahidrofurano (80:10:10) y se lava el extracto con agua, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 1,6 g de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en bruto (Iqq). Mediante purificación por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-metanol (90:10) se obtienen 1,17 g de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Iqq) (MH⁺/Z = 312) que tiene una pureza suficiente para poder utilizarse en el paso siguiente.

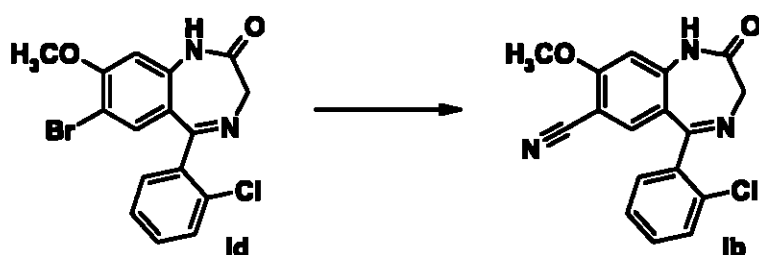
Se agita a 50°C en atmósfera de argón durante 24 horas una mezcla de 0,322 g (0,00103 moles) de 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Iqq), 6 ml de dimetilformamida, 0,132 g (0,00124 moles) de carbonato sódico y 0,2028 g (0,00124 moles) de 4-(3-cloropropil)-morfolina. Después se enfría la mezcla y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo y después se secan los extractos de acetato de etilo con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por

135

cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con acetonitrilo-metanol (90:10), de este modo se obtienen 0,199 g de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(3-(4-morfoli- nil)propoxi))-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ik). $MH^+/Z = 439$.

5 Ejemplo 30

Conversión de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Id) en la 5-(2-clorofe- nil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ib)



10

Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ib) partiendo de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Id) por reacción con cianuro de cinc en presencia de un catalizador de paladio (tetrakis(trifenil)-fosfina-paladio) en condiciones similares a las descritas por Tschaen y col., Synthetic Communications 24, 887-90 (1994). Se calienta a 110°C en atmósfera de argón durante 24 horas una mezcla de 0,9491 g (0,0025 moles) de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Id), 0,176 g (0,0015 moles) de cianuro de cinc, 4 ml de dimetilformamida y 0,289 g (0,00025 moles) de tetrakis(trifenil)-fosfina-paladio. Después se enfría la mezcla, se recoge en acetato de etilo y se lava con una solución 0,2 M de carbo-

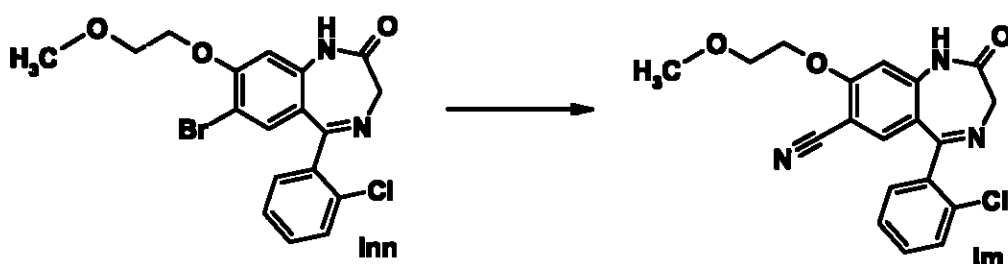
20

43

nato sódico. Se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo y se lavan las fases acetato de etilo con agua, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano (4:1), de este modo se obtienen 0,620 g de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ib). $MH^+/Z = 326$.

Ejemplo 31

10 Conversión de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxietoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Inn) en la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-metoxietoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Im)

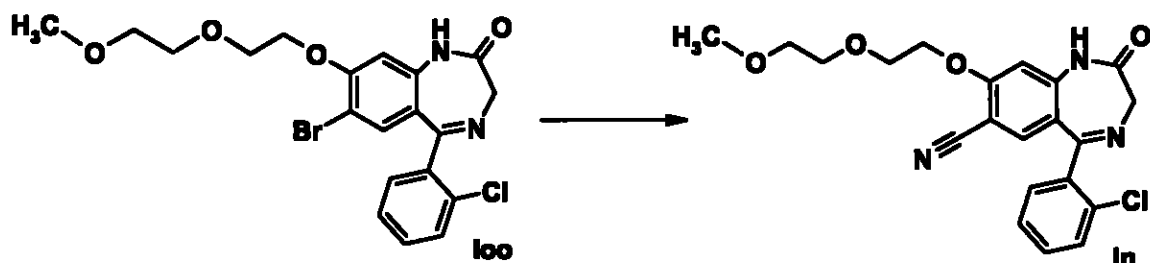


15 Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-metoxietoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Im) por reacción de 0,001 moles de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxietoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Inn) con cianuro de cinc, en presencia de tetrakis(trifenil)-fosfina-paladio de modo similar al descrito en el ejemplo 30. $MH^+/Z = 370$.

Ejemplo 32

Conversión de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ioo)

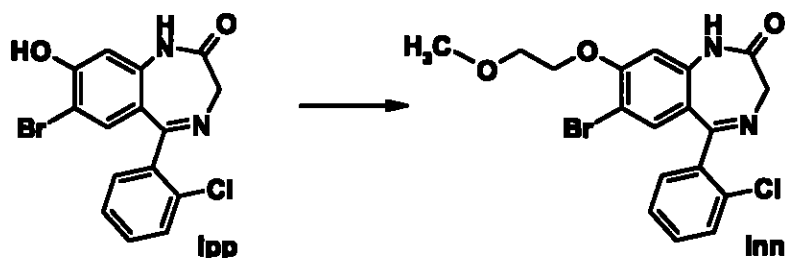
en la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (In)



Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-
5 (2-(2-metoxietoxi)etoxi)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (In) por
reacción de 0,0017 moles de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-
dihidro-8-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona
(Ioo) con cianuro de cinc, en presencia de tetrakis(trifenil-
fosfina)-paladio de modo similar al descrito en el ejemplo 30.
10 $MH^+/Z = 414$.

Ejemplo 33

Obtención de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-
metoxietoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Inn) partiendo de la
7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-hidroxi-2H-1,4-benzo-
15 diazepin-2-ona (Ipp)

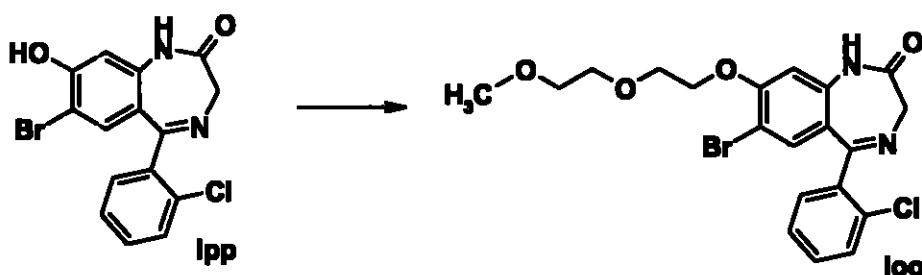


A una mezcla agitada de 0,300 g (0,00082 moles) de la
7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-hidroxi-2H-1,4-benzo-
diazepin-2-ona (Ipp), obtenida en el ejemplo 28, 60 ml de
20 tetrahidrofurano, 0,070 ml de 2-metoxi-etanol y 0,2586 g de

trifenil-fosfina se le añaden 0,194 ml (0,00099 moles) de azodicarboxilato de diisopropilo. Se agita la mezcla durante una noche; después se añaden otros 0,2586 g de trifenil-fosfina, 0,070 ml de 2-metoxi-etanol y 0,194 ml de azodicarboxilato de diisopropilo. Se agita la mezcla durante una hora más y después se concentra a presión reducida. Se cromatografía el residuo a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano-metanol (98:2), de este modo se obtienen 0,212 g de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxietoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Inn). $MH^+/Z = 423$.

Ejemplo 34

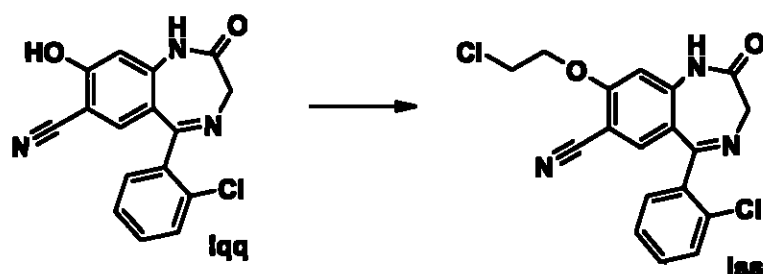
Obtención de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ioo)
partiendo de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ipp)



Se obtiene la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ioo) por reacción de 0,00238 moles de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ipp) con 2-(2-metoxietoxi)-etanol de modo similar al descrito en el ejemplo 33. $MH^+/Z = 467$.

Ejemplo 35

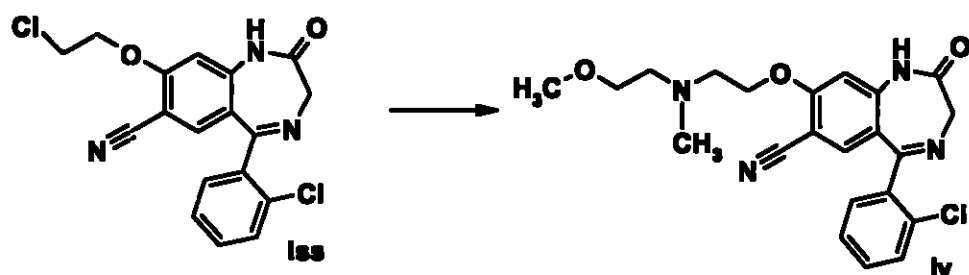
Obtención de la 8-(2-cloroetoxi)-5-(2-clorofenil)-7-
ciano-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Iss) partiendo
de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-hidroxi-2H-1,4-
5 benzodiazepin-2-ona (Iqq)



Se obtiene la 8-(2-cloroetoxi)-5-(2-clorofenil)-7-cia-
no-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Iss) por reacción
de 0,0031 moles de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-
10 hidroxil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Iqq) con 2-cloroetanol de
modo similar al descrito en el ejemplo 33. $MH^+/Z = 374$.

Ejemplo 36

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-
(2-((2-metoxietil)metilamino)-etoxi)-2H-1,4-benzodiazepin-2-
15 ona (Iv)



En un baño de aceite a 83°C y en atmósfera de argón se
calienta durante 20 horas una mezcla de 1,2 g (0,0032 moles)
de la 8-(2-cloroetoxi)-5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-
20 2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Iss, obtenida en el ejemplo 35),

140

2,85 g (0,032 moles) de 2-((2-metoxietil)metilamino)-etanol, 20 ml de tetrahidrofurano y 4,8 g (0,032 moles) de yoduro sódico. Se enfría la mezcla y seguidamente se reparte entre acetato de etilo y una solución 0,6 M de bicarbonato sódico.

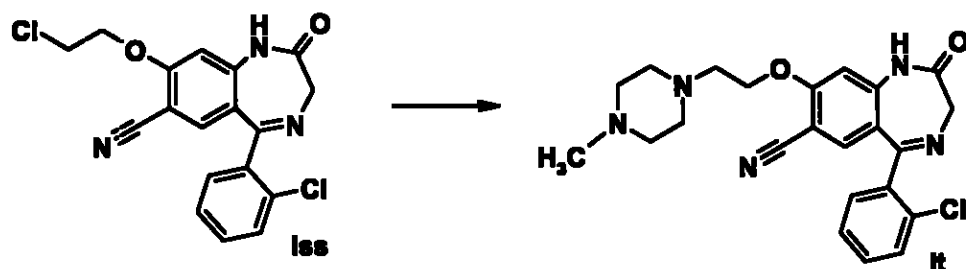
5 Se lava la fase acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con acetonitrilo-metanol (80:20), de este modo se obtienen 0,233 g de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(2-((2-metoxietil)metilamino)-etoxi)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

10 (Iv). $MH^+/Z = 427$.

Ejemplo 37

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(2-((2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi))-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (It)

15



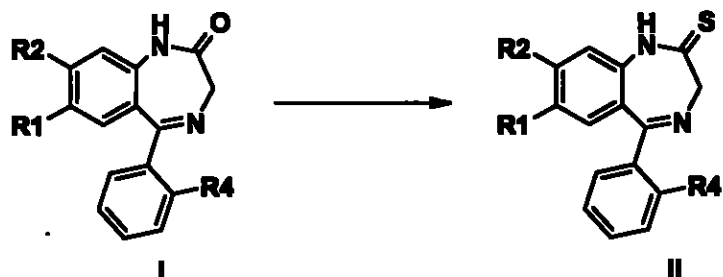
Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(2-((2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi))-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (It) por reacción de 0,00414 moles de 8-(2-cloroetoxi)-5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Iss) con N-metil-piperazina de modo similar al descrito en el ejemplo 36.

20

442

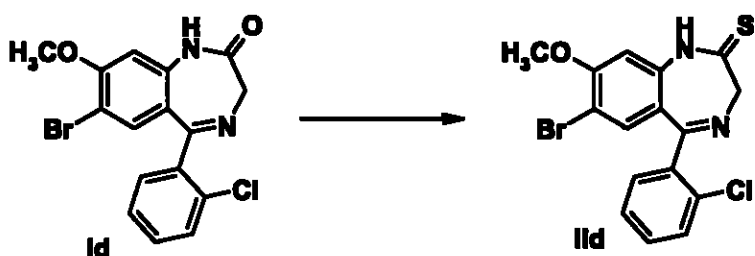
141

Formación de tiolactamas (II) partiendo de lactamas (I)
(esquema 1)



Ejemplo 38

5 Obtención de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIId)



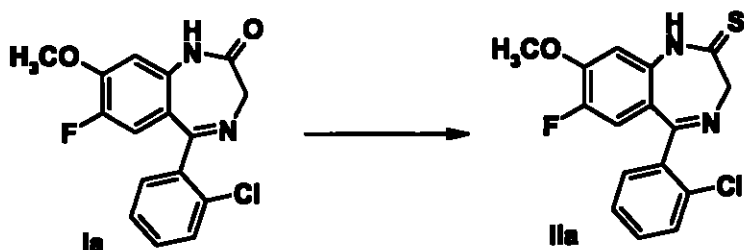
Se calienta a 85°C durante 1 hora una mezcla de 2,0 g (0,0053 moles) de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Id), 200 ml de 1,2-dimetoxietano y 2,13 g (0,0053 moles) del reactivo de Lawesson (el 2,4-bis(4-metoxifenil)-2,4-disulfuro de 1,3,2,4-ditiadifosfetano), a continuación se enfría y se vierte sobre una solución de bicarbonato sódico enfriada con hielo. Se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo-metanol (9:1) y se lavan las fases orgánicas sucesivamente con agua y salmuera. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Por trituration del residuo con acetato de etilo se ob-

703

tienen 1,7 g de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIId). $MH^+/Z = 395$.

Ejemplo 39

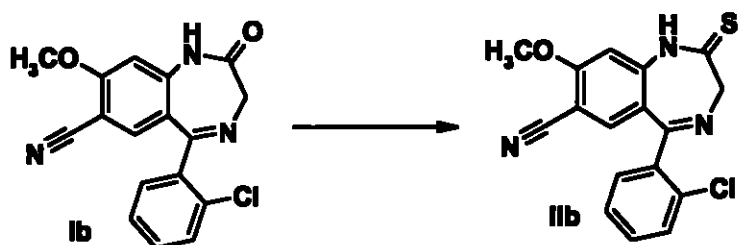
Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIa)



Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIa) por reacción de 0,0284 moles de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ia) con el reactivo de Lawesson de modo similar al descrito en el ejemplo 38. $MH^+/Z = 335$.

Ejemplo 40

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIb)

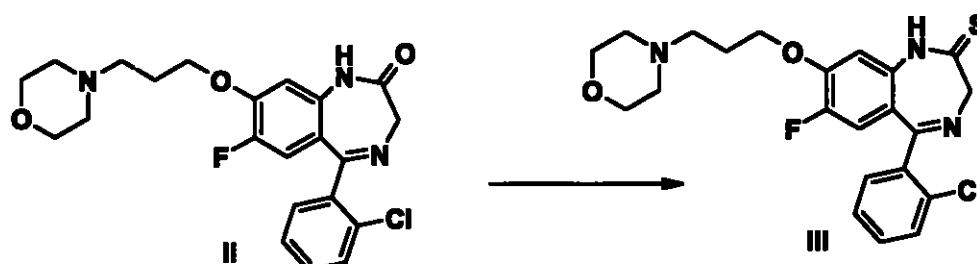


Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIb) por reacción de 0,0019 moles de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ib) con el reactivo de

Lawesson de modo similar al descrito en el ejemplo 38. $MH^+/Z = 342$.

Ejemplo 41

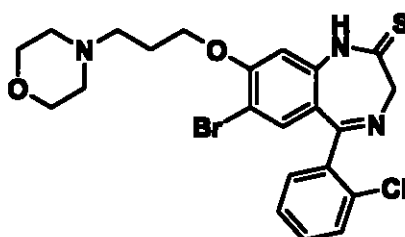
Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIIi)



Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIIi) por reacción de 0,0053 moles de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (lactama II) con el reactivo de Lawesson de modo similar al descrito en el ejemplo 38. $MH^+/Z = 448$.

Ejemplo 42

Obtención de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIj)



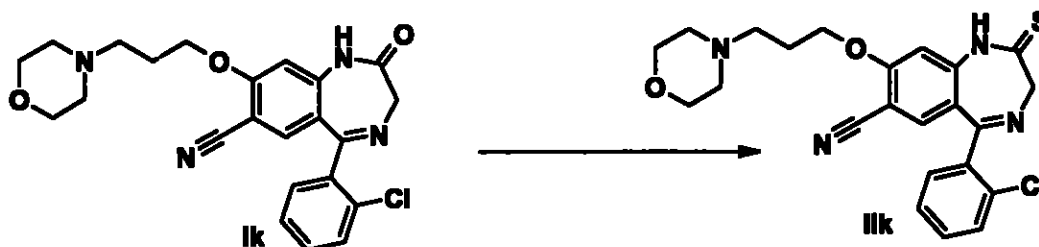
Se obtiene la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIj) por reacción de 0,0011 moles de la 7-bromo-5-(2-cloro-

144

fenil)-1,3-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ij) con el reactivo de Lawesson de modo similar al descrito en el ejemplo 38. $MH^+/Z = 508$.

Ejemplo 43

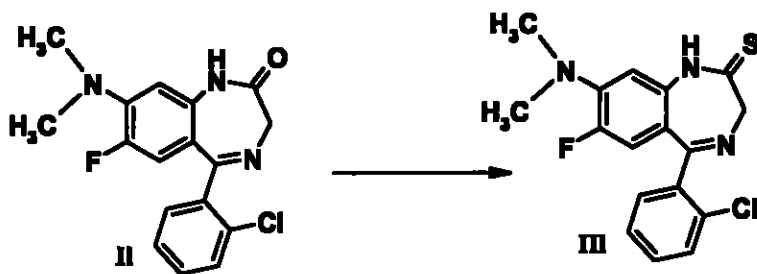
- 5 Obtención de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIk)



Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (Ik) por reacción de 0,00057 moles de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ik) con el reactivo de Lawesson de modo similar al descrito en el ejemplo 38. $MH^+/Z = 455$.

- 15 Ejemplo 44

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-8-N,N-dimetilamino-1,3-dihidro-7-fluor-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (III)



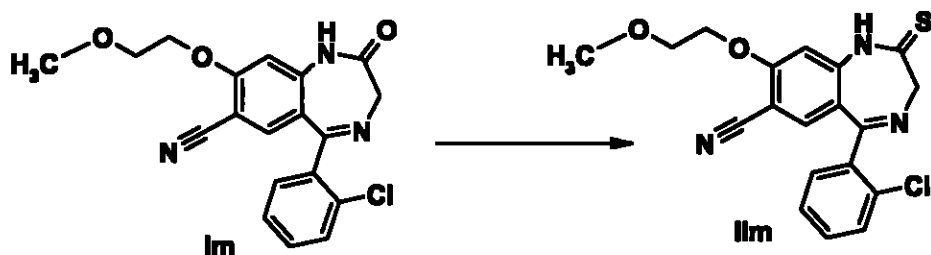
Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-8-N,N-dimetilamino-1,3-dihidro-7-fluor-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (III) por reac-

746

ción de 0,006 moles de la 5-(2-clorofenil)-8-N,N-dimetil-amino-1,3-dihidro-7-fluor-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (II) con el reactivo de Lawesson de modo similar al descrito en el ejemplo 38. $MH^+/Z = 348$.

5 Ejemplo 45

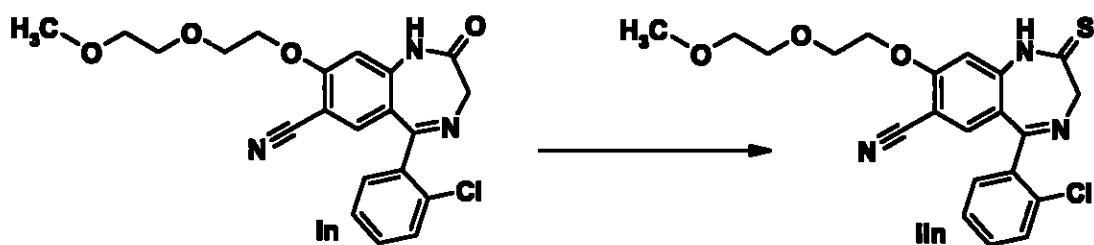
Obtención de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-metoxietoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIIm)



Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-
10 metoxietoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIIm) por reacción de 0,00081 moles de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-metoxietoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Im) con el reactivo de Lawesson de modo similar al descrito en el ejemplo 38. $MH^+/Z = 386$.

15 Ejemplo 46

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIIn)



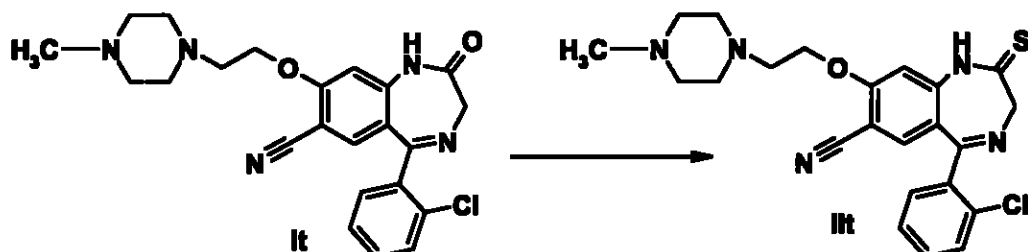
Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-
20 (2-(2-metoxietoxi)etoxi)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIIn) por reacción de 0,00089 moles de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-

146

1,3-dihidro-8-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (lactama In) con el reactivo de Lawesson de modo similar al descrito en el ejemplo 38. $MH^+/Z = 430$.

Ejemplo 47

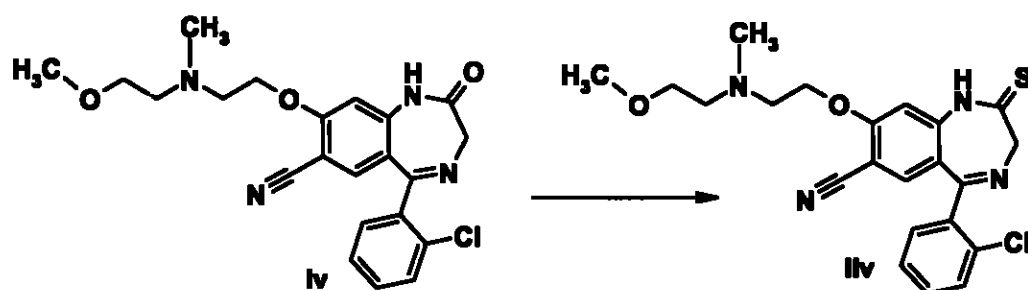
- 5 Obtención de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(2-((2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi))-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIIt)



- Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(2-((2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi))-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIIt) por reacción de 0,00069 moles de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(2-((2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi))-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (It) con el reactivo de Lawesson de modo similar al descrito en el ejemplo 38.

- 15 Ejemplo 48

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(2-((2-metoxietil)metilamino)-etoxi)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIv)



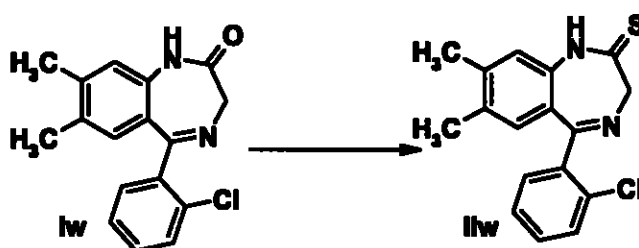
448

147

Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(2-((2-metoxietil)metilamino)-etoxi)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIv) por reacción de 0,00052 moles de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(2-((2-metoxietil)metilamino)-etoxi)-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Iv) con el reactivo de Lawesson de modo similar al descrito en el ejemplo 38. $MH^+/Z = 443$.

Ejemplo 49

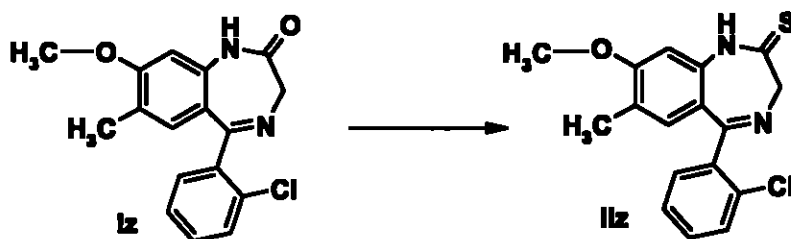
Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7,8-dimetil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIw)



Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7,8-dimetil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIw) por reacción de 0,0006 moles de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7,8-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Iw) con el reactivo de Lawesson de modo similar al descrito en el ejemplo 38. $MH^+/Z = 315$.

Ejemplo 50

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-7-metil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIz)



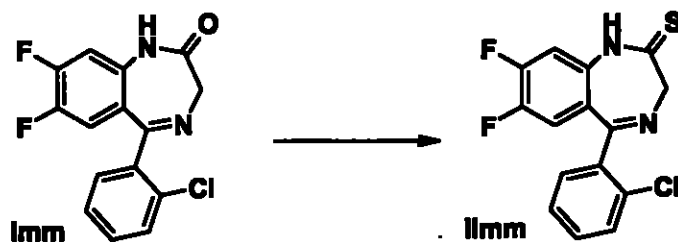
149

Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-7-metil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIz) por reacción de 0,0064 moles de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-7-metil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Iz) con el reactivo de Lawesson de modo similar al descrito en el ejemplo 38. $MH^+/Z = 331$.

Ejemplo 51

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7,8-difluor-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIImm)

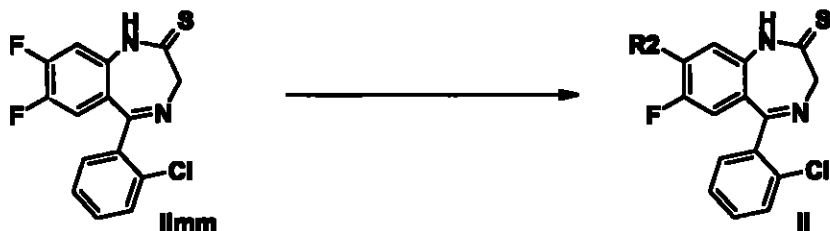
10



15

Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7,8-difluor-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIImm) por reacción de 0,003 moles de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7,8-difluor-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Imm) con el reactivo de Lawesson de modo similar al descrito en el ejemplo 38. $MH^+/Z = 332$.

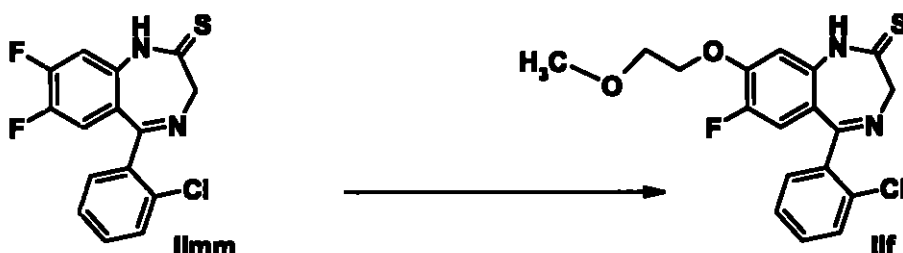
Conversión de tiolactamas (esquema 9)



Ejemplo 52

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-metoxietoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIIf)

20



Dentro de un microondas se calienta en un matraz a 120°C durante 30 minutos una mezcla de 1,0 g (0,0031 moles) de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7,8-difluor-2H-1,4-benzo-
 5 diazepina-2-tiona (IIImm), 0,372 g de hidruro sódico y 20 ml de 2-metoxietanol, se enfría y después se diluye con acetato de etilo. Se lava la mezcla sucesivamente con agua y salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se tritura el residuo con
 10 acetato de etilo, obteniéndose 0,74 g de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-metoxietoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIIf), en forma de sólido blanco, que se utiliza seguidamente para obtener la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxietoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina
 15 (IVf) de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 58 sin purificación adicional. MH⁺/Z = 379.

Ejemplo 53

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-etoxi-7-fluor-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIg)

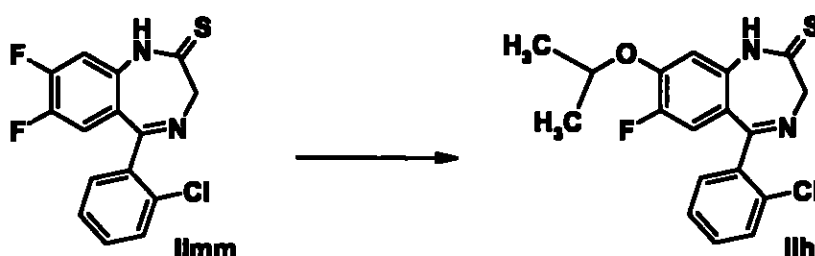


20

Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla de 0,5 g (0,00155 moles) de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7,8-difluor-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIImm), 10 ml de etanol y 0,62 g de hidruro sódico del 60 %. Se enfría la mezcla, se diluye con acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua y salmuera. Se seca el extracto de acetato de etilo con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 0,52 g de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-etoxi-7-fluor-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIIg), en forma de sólido amarillo. $MH^+/Z = 349$.

Ejemplo 54

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-(1-metiletoxi)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIh)

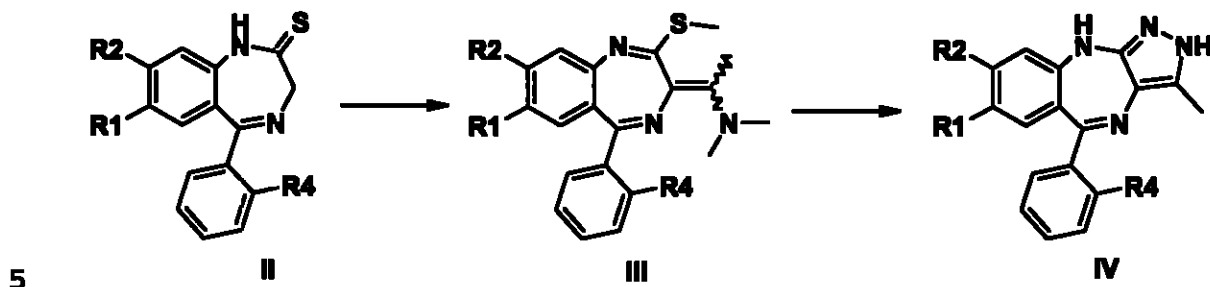


Se calienta a reflujo durante 5 horas una mezcla de 1,0 g (0,0031 moles) de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7,8-difluor-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIImm), 10 ml de isopropanol y 0,62 g de hidruro sódico del 60 %. Se enfría la mezcla, se diluye con acetato de etilo y se lava sucesivamente con agua y salmuera. Se seca el extracto de acetato de etilo con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida, obteniéndose 1,2 g de un residuo que se tritura con hexano y acetato de etilo, obteniéndose 0,76 g de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-

151

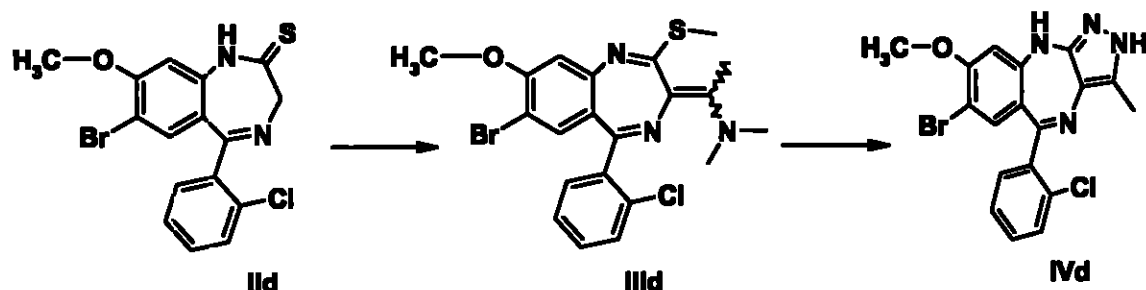
(1-metiletoxi)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIh), en forma de sólido blanco. $MH^+/Z = 363$.

Obtención de pirazolobenzodiazepinas IV partiendo de tiolactamas II (esquema 2).



Ejemplo 55

Obtención de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVd)



10 Se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después a 110°C durante 5 horas una mezcla de 1,8 g (0,00455 moles) de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIId), 2,26 ml de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-etanamina y 20 ml de dimetilformamida. Se enfría

15 la mezcla y se concentra a presión reducida. Se agita el producto intermedio en bruto IIIId con una solución de 0,713 ml de hidrazina anhidra, 9 ml de metanol y 24 ml de diclorometano durante 26 horas y seguidamente se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase acetato de etilo con

20 agua, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se

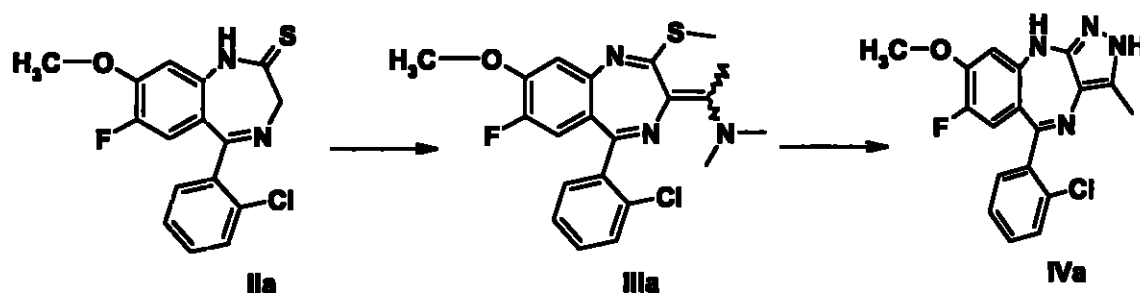
753

152

concentra a presión reducida. Por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo se obtienen 0,690 g de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVd). Por recristalización en diclorometano se obtiene la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina cristalina (IVd), p.f. 210-211°C. $MH^+/Z = 417$.

Ejemplo 56

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVa)

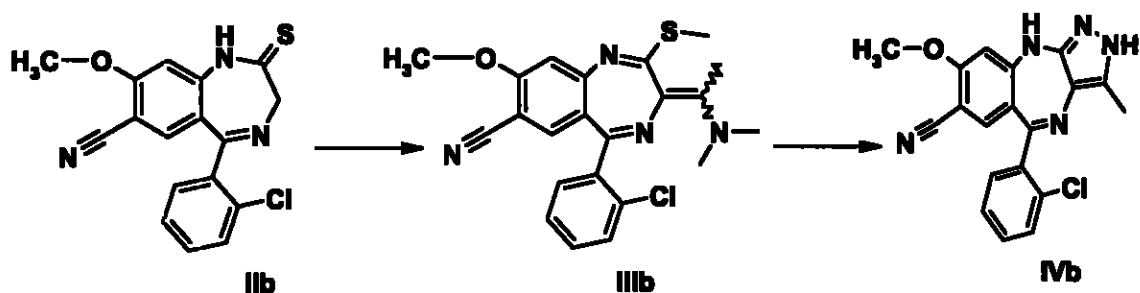


Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVa) por reacción de 0,0224 moles de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIa) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-etanamina y después hidrazina de modo similar al descrito en el ejemplo 55. $MH^+/Z = 357$.

Ejemplo 57

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVb)

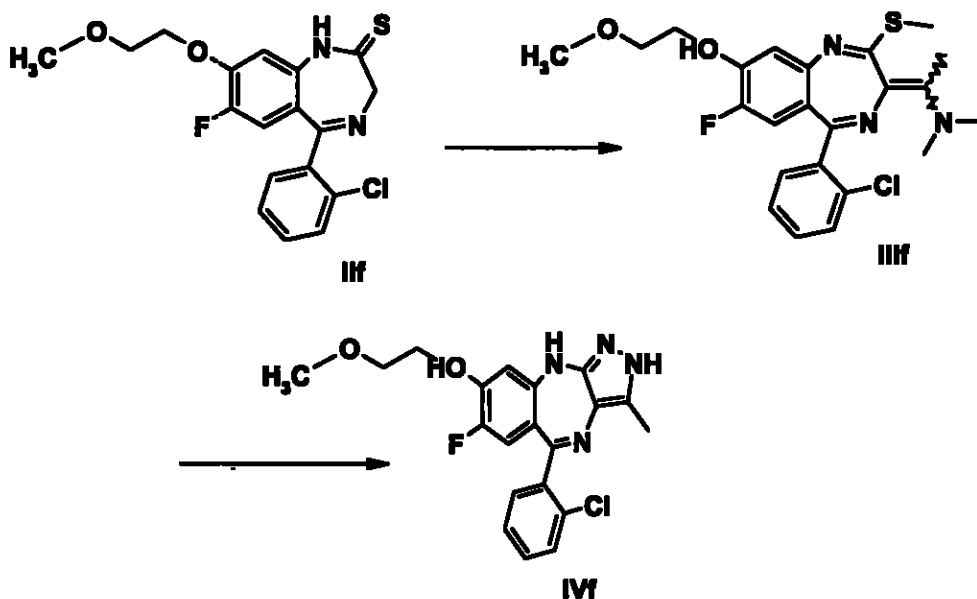
754



Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4] benzodiazepina (IVb) por reacción de 0,0016 moles de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIb) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-etanamina y después hidrazina de modo similar al descrito en el ejemplo 55. $MH^+/Z = 364$.

Ejemplo 58

Obtención de 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxietoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVf)

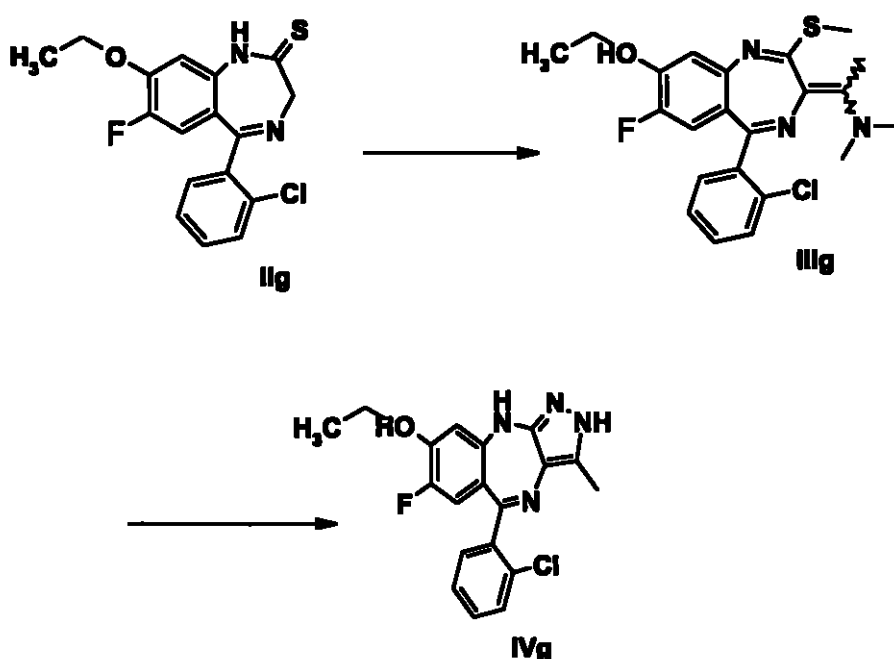


Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxietoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVf) por reacción de 0,0026 moles de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-metoxietoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona

(IIIf) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-etanamina y después hidrazina de modo similar al descrito en el ejemplo 55. $MH^+/Z = 401$.

Ejemplo 59

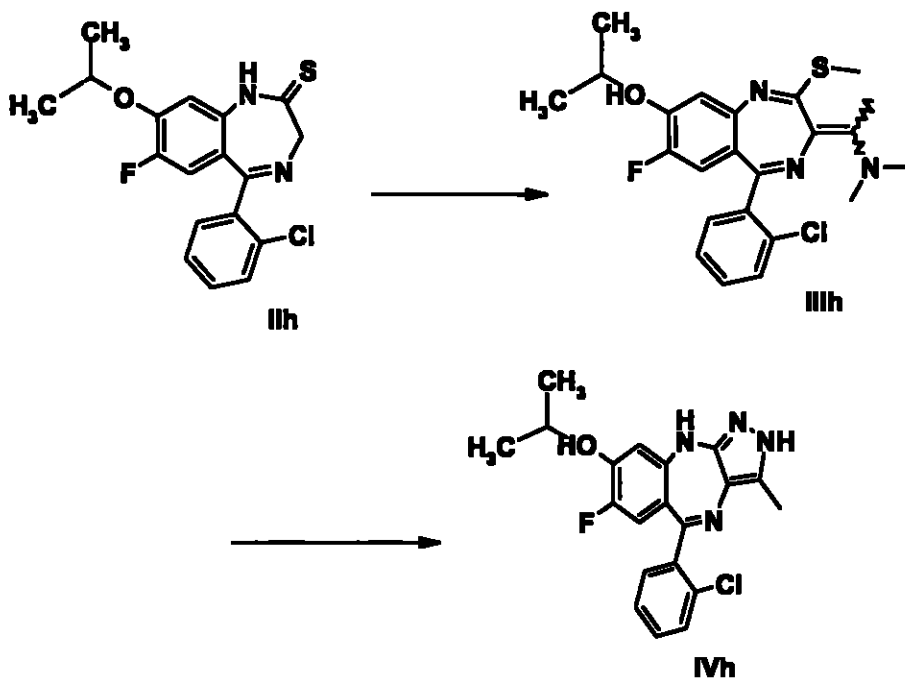
5 Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-etoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVg)



Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-etoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVg) por
 10 reacción de 0,0016 moles de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-etoxi-7-fluor-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIg) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-etanamina y después hidrazina de modo similar al descrito en el ejemplo 55. $MH^+/Z = 371$.

Ejemplo 60

15 Obtención de 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-(1-metiletoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVh)

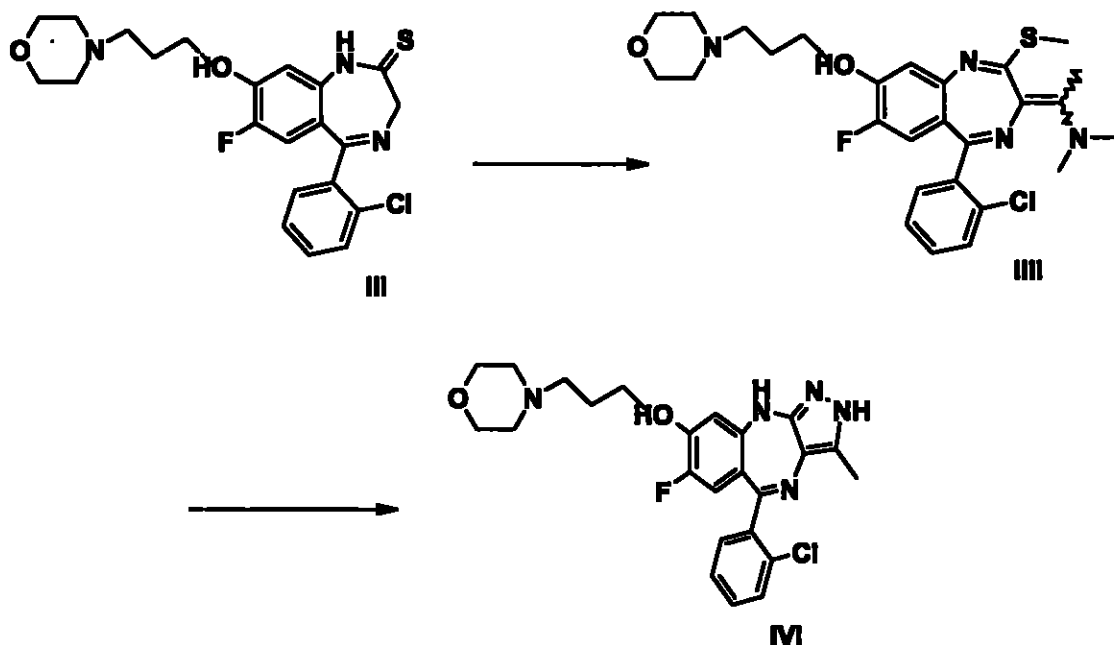


Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-(1-metiletoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVh) por reacción de 0,00198 moles de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-(1-metiletoxi)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIh) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-etanamina y después hidrazina de modo similar al descrito en el ejemplo 55. MH+/Z = 385.

Ejemplo 61

10 Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-(3-(4-morfolinil)propoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVi)

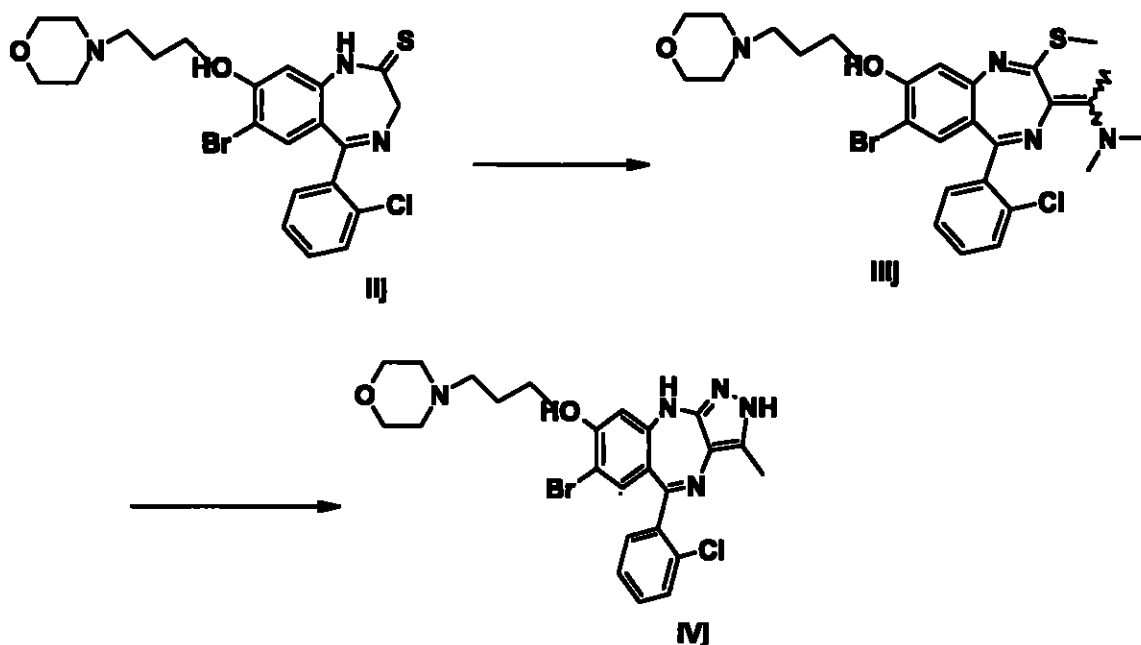
156



Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVi) por reacción de 0,0045 moles de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (tiolactama IIIi) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-etanamina y después hidrazina de modo similar al descrito en el ejemplo 55. $MH^+/Z = 470$.

Ejemplo 62

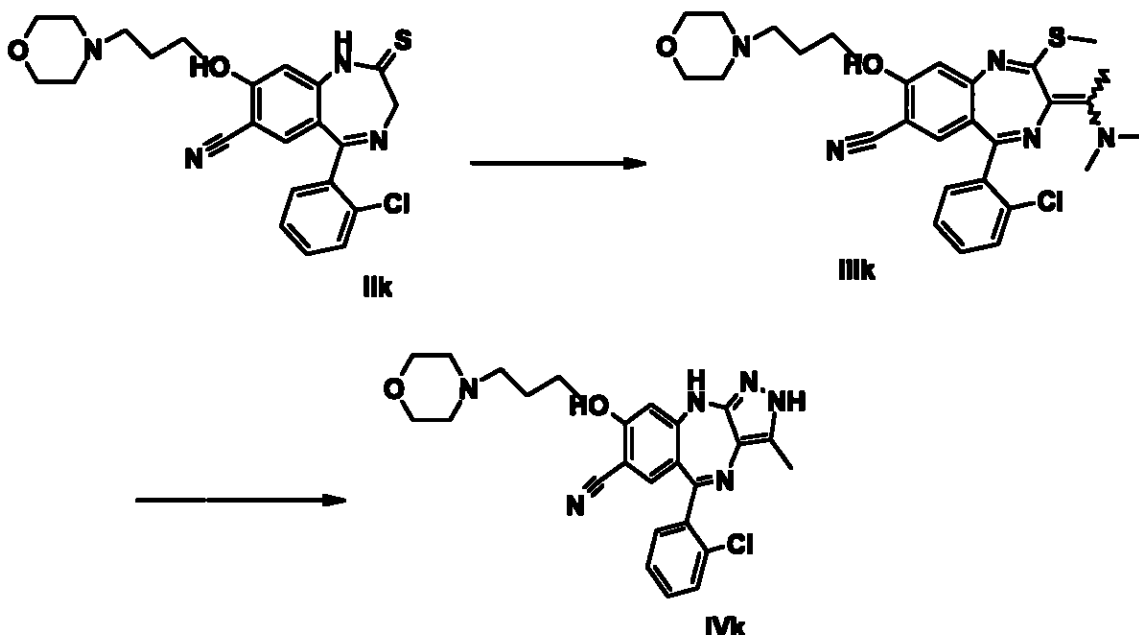
10 Obtención de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVj)



Se obtiene la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVj) por reacción de 0,0011 moles de la 7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIj) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-etanamina y después hidrazina de modo similar al descrito en el ejemplo 55. $MH^+/Z = 530$.

Ejemplo 63

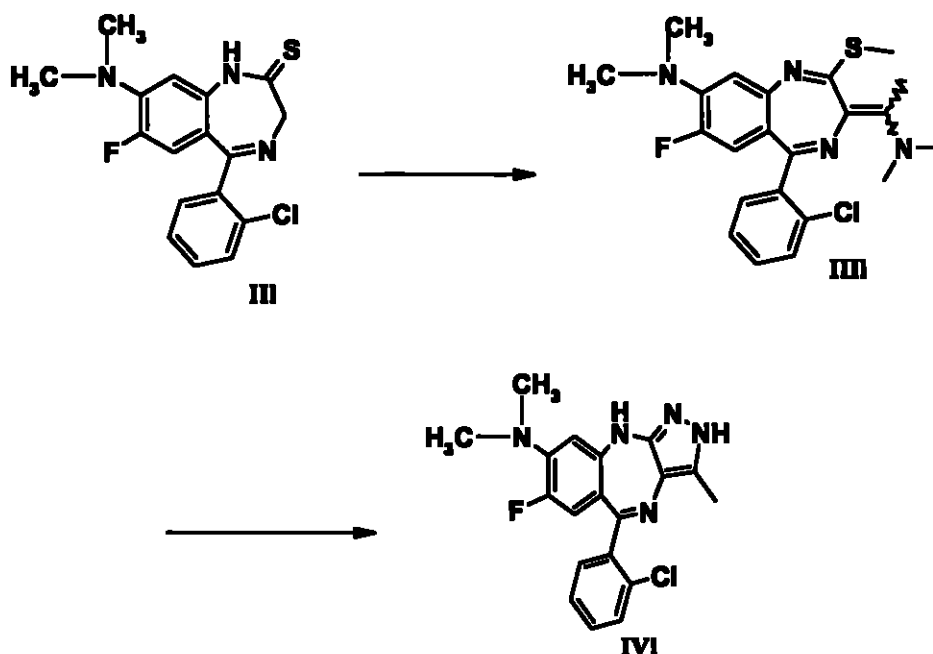
10 Obtención de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVk)



Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVk) por reacción de 0,00054 moles de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)propoxi))-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (tiolactama IIk) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-etanamina y después hidrazina de modo similar al descrito en el ejemplo 55. $MH^+/Z = 477$.

Ejemplo 64

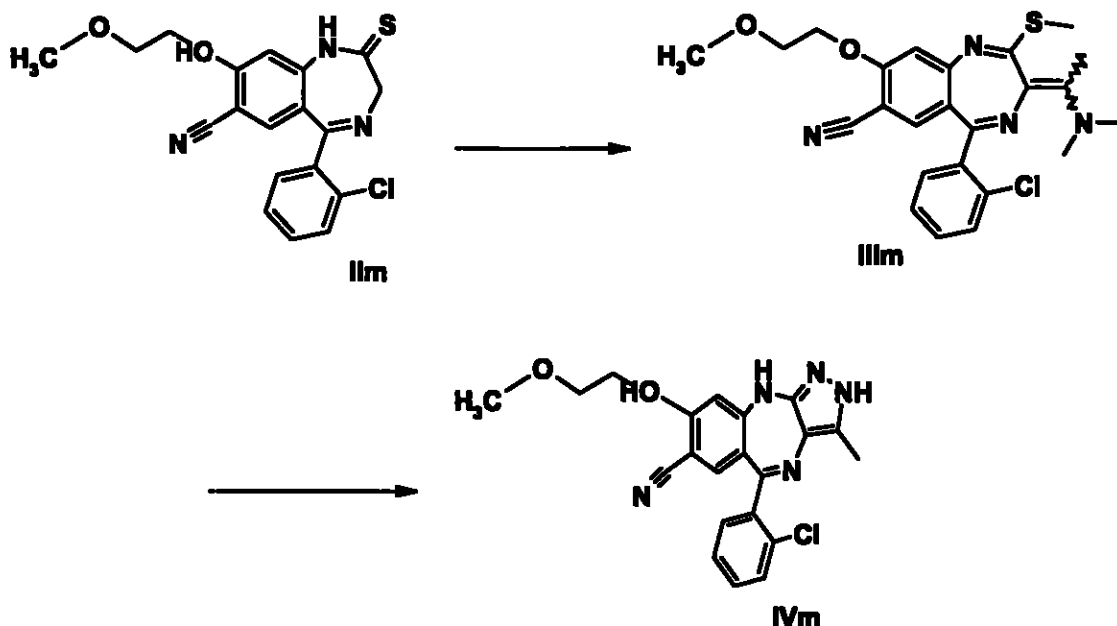
10 Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-N,N-dimetilamino-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVl)



Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-N,N-dimetilamino-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVI) por reacción de 0,00187 moles de la 5-(2-clorofenil)-8-N,N-dimetilamino-1,3-dihidro-7-fluor-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (III) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-etanamina y después hidrazina de modo similar al descrito en el ejemplo 55. $MH^+/Z = 370$.

Ejemplo 65

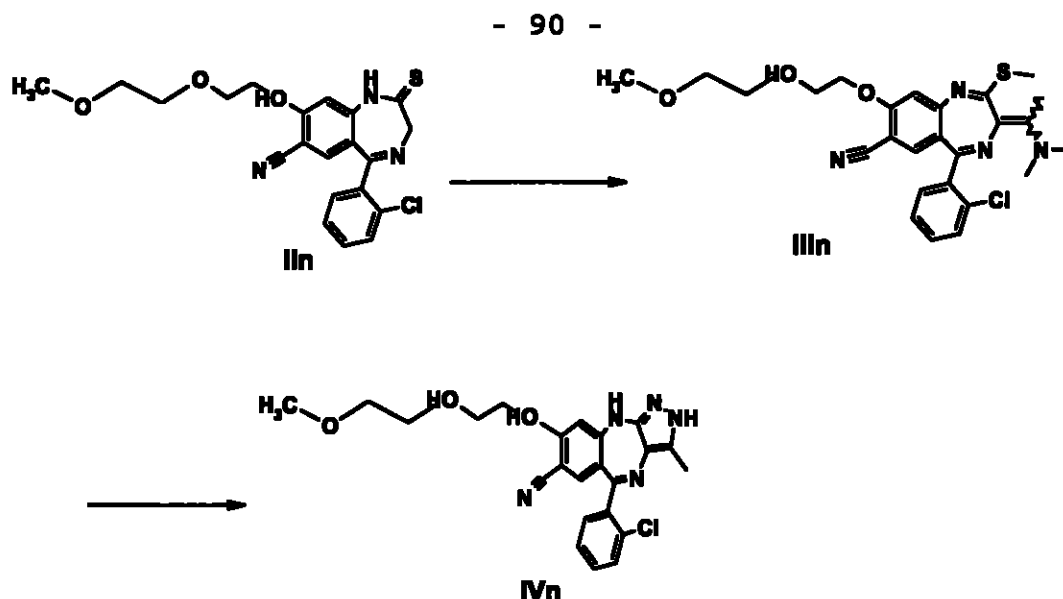
10 Obtención de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-metoxietoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVm)



Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-metoxietoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVm) por reacción de 0,00048 moles de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-metoxietoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIIm) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-etanamina y después hidrazina de modo similar al descrito en el ejemplo 55. $MH^+/Z = 408$.

Ejemplo 66

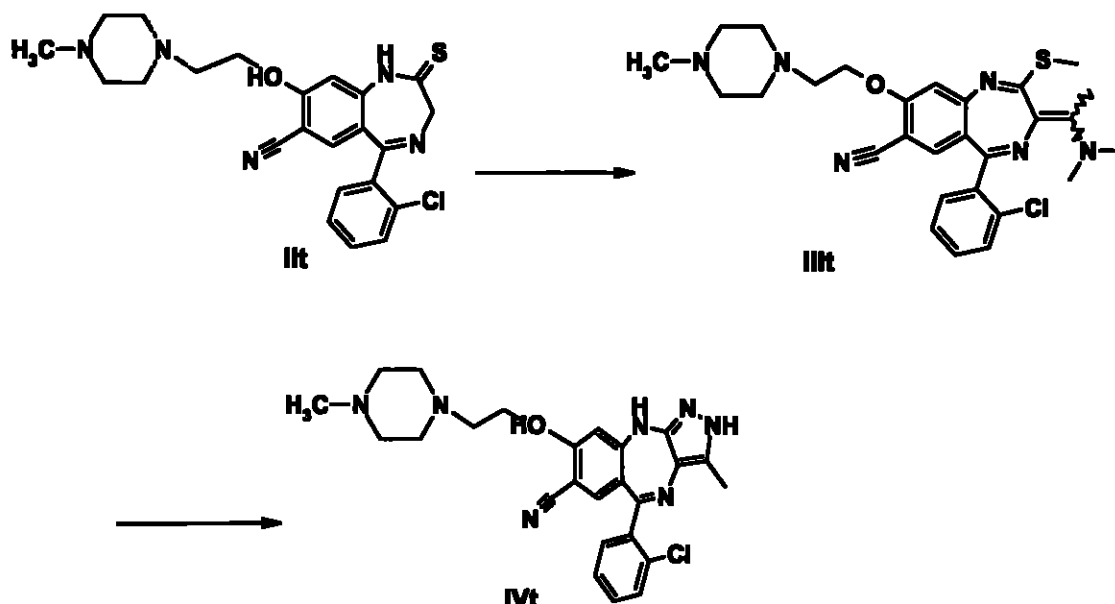
Obtención de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVn)



Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVn) por reacción de 0,00067 moles de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIIn) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-etanamina y después hidrazina de modo similar al descrito en el ejemplo 55. $MH^+/Z = 452$.

Ejemplo 67

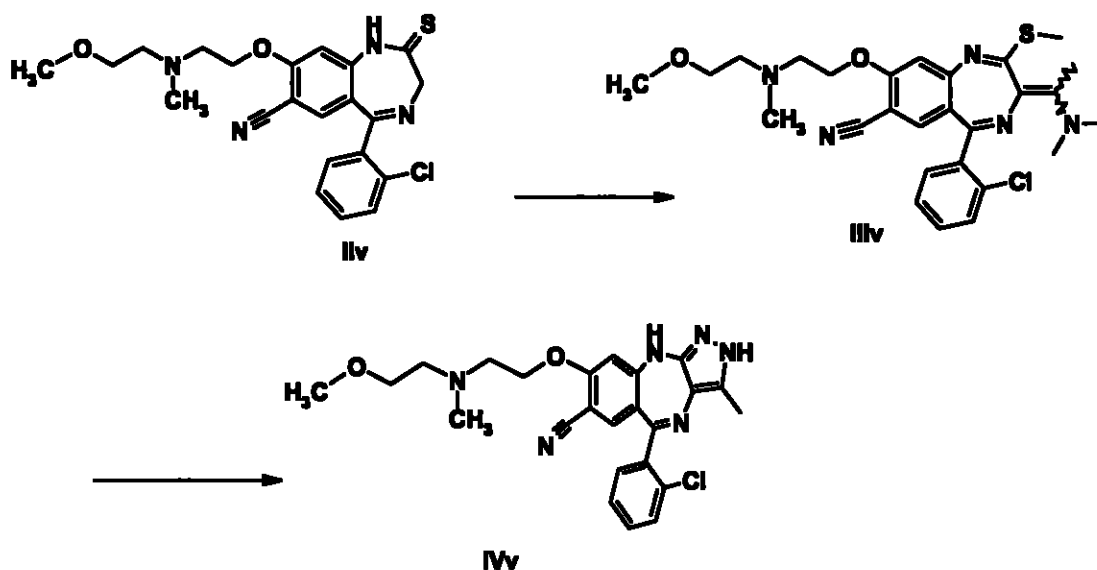
10 Obtención de 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]-benzodiazepina (IVt)



Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b]-[1,4]benzodiazepina (IVt) por reacción de 0,00062 moles de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(2-((2-(4-metil-1-piperazinil)etoxi))-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIIt) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-etanamina y después hidrazina de modo similar al descrito en el ejemplo 55. $MH^+/Z = 476$.

Ejemplo 68

10 Obtención de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(2-((2-metoxietil)metilamino)-etoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b]-[1,4]benzodiazepina (IVv)

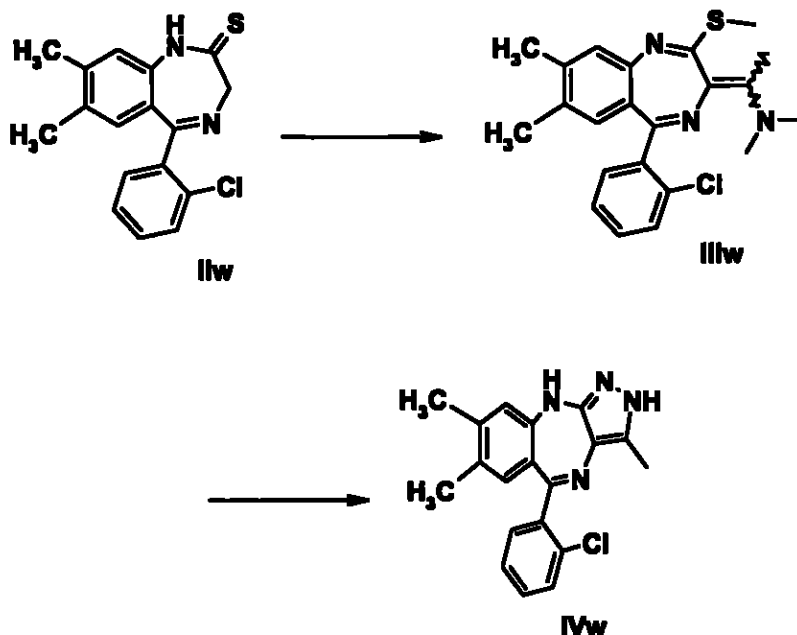


Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(2-((2-metoxietil)metilamino)-etoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b]-[1,4]benzodiazepina (IVv) por reacción de 0,0005 moles de la 5-5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-(2-((2-metoxietil)metilamino)-etoxi)-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIv) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-etanamina y después hidrazina de modo similar al descrito en el ejemplo 55. $MH^+/Z = 465$.

Ejemplo 69

10 Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7,8-trimetil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVw)

164



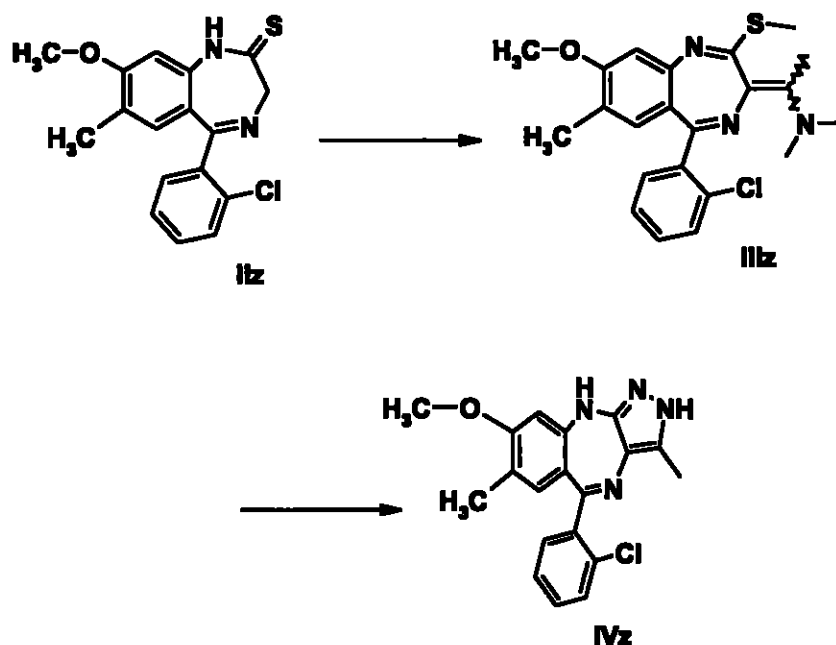
Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7,8-tri-
metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVw) por reacción
de 0,0005 moles de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7,8-dime-
5 til-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIw) con 1,1-dimetoxi-N,N-
dimetil-etanamina y después hidrazina de modo similar al
descrito en el ejemplo 55. $MH^+/Z = 337$.

Ejemplo 70

Obtención de 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7-dimetil-
10 8-metoxi-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVz)

466

165

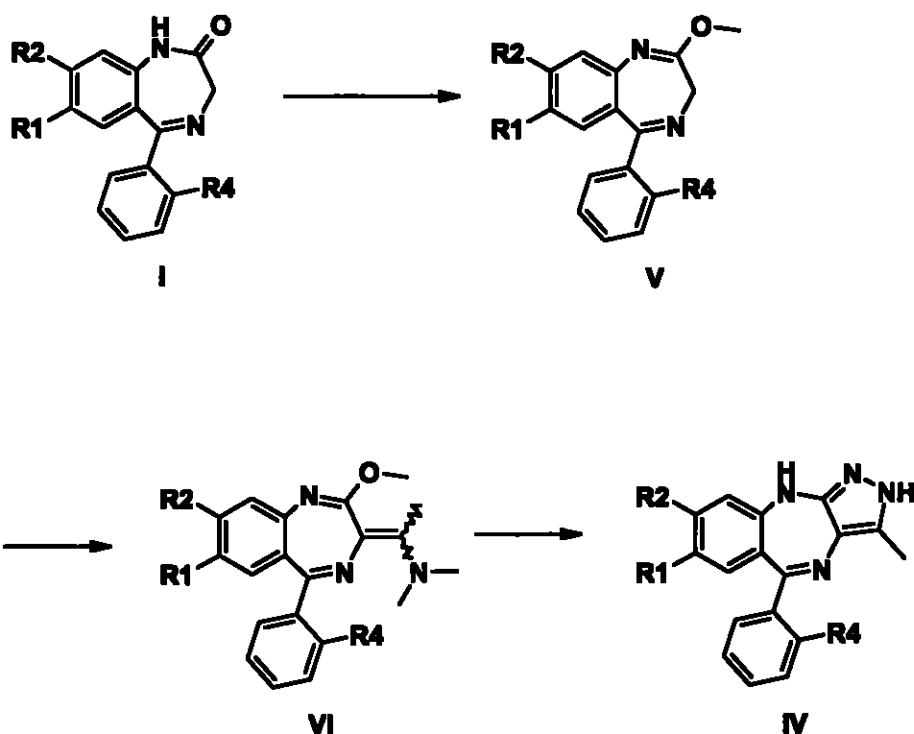


Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7-dimetil-8-metoxi-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVz) por reacción de 0,0005 moles de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-7-metil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIz) con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-etanamina y después hidrazina de modo similar al descrito en el ejemplo 55. $MH^+/Z = 353$.

Obtención de la pirazolobenzodiazepina IV partiendo de lactama I (esquema 2)

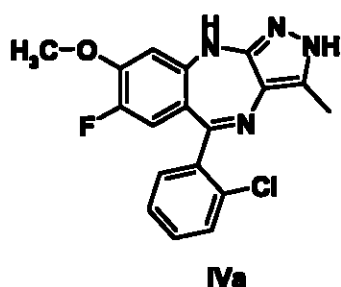
167

166



Ejemplo 71

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVa)



5

A una mezcla de 3,0 g (0,0094 moles) de 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Ia), 11,8 ml de etil-diisopropil-amina, 4,62 g de 1,2,4-triazol y 45 ml de tetrahidrofurano a 0°C, se adicionan 1,575 ml de oxicloruro de fósforo. Pasados 20 minutos se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 60 minutos más. Después se adicionan a la mezcla reaccionante 17 ml de una solución 4,37 M de metóxido

168

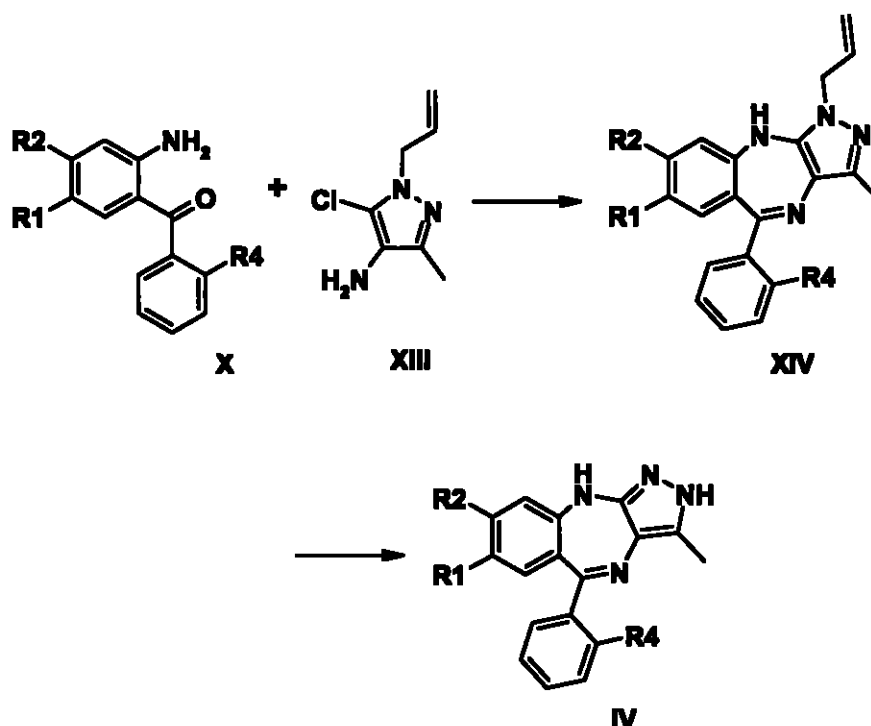
sódico en metanol. Después de agitar durante 2 horas, se
adicionan otros 5 ml de solución de metóxido sódico y se
agita la mezcla durante toda la noche. Se reparte la mezcla
entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase acetato de
5 etilo sucesivamente con agua y salmuera, se seca con sulfato
sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida,
obteniéndose 3,2 g de la 5-(2-clorofenil)-7-fluor-2,8-
dimetoxi-3H-1,4-benzodiazepina (producto intermedio Va), que
tiene una pureza suficiente para poder utilizarse en el paso
10 siguiente.

Se calienta a 110°C durante 24 horas una mezcla de 3,0
g del producto intermedio Va preparado según el párrafo ante-
rior, 30 ml de dimetilformamida y 13,2 ml de 1,1-dimetoxi-
N,N-dimetil-etanamina y después se enfría. Se concentra la
15 mezcla a presión reducida, obteniéndose el producto inter-
medio VIa en bruto, que se utiliza directamente en el paso
siguiente. Se disuelve el residuo en 48 ml de diclorometano y
15 ml de metanol y se hace reaccionar con 1,41 ml de hidra-
zina anhidra durante 30 horas. Se reparte la mezcla entre
20 agua y acetato de etilo. Se extrae de nuevo la fase acuosa
con acetato de etilo y se lavan las fases acetato de etilo
con agua, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y
se concentran a presión reducida. Se somete a cromatografía
el residuo a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de
25 etilo-hexano (8:1), de este modo se obtienen 2,05 g de la 5-
(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-3-metil-pirazolo-
[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVa). Se cristaliza este material

769

en hexano-diclorometano, obteniéndose el compuesto IVa, en forma de sólido amarillo, p.f. = 217-218°C. MH⁺/Z = 357.

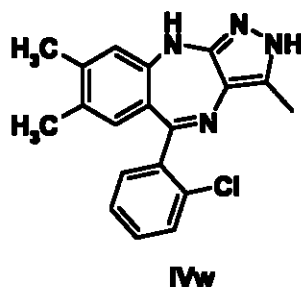
Obtención de pirazolobenzodiazepinas IV partiendo de las aminobenzofenonas X con pirazol XIII (esquema 4)



5

Ejemplo 72

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7,8-trimetil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVw)



10 En un tubo sellado se calienta a 170°C durante 90 minutos una mezcla de 3,0 g (0,0116 moles) de la (2-amino-4,5-dimetilfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xw), 2,0 g (0,0116 moles) de 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol

(XIII), 2,21 g (0,0116 moles) de ácido p-toluenosulfónico monohidratado y 40 ml de isopropanol. Se concentra la mezcla a presión reducida, se diluye el residuo con acetato de etilo y después se lava dos veces con una solución saturada de bicarbonato sódico. Los lavados acuosos se extraen nuevamente con acetato de etilo, se reúnen las fases acetato de etilo, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Por trituración del residuo con hexano se obtiene el producto intermedio 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7,8-trimetil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XIVw), en forma de sólido amarillo. Por purificación de los líquidos filtrados por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-diclorometano (1:1) se obtiene una cantidad adicional del compuesto XIVw, que se reúne con el material obtenido antes, obteniéndose un total de 2,7 g de XIVw, en forma de sólido amarillo, que se utiliza directamente en el paso siguiente.

A una solución de 2,7 g (0,00716 moles) de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7,8-trimetil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XIVw), 0,155 g (0,00029 moles) de cloruro de 1,3-bis(difenilfosfino)propano-níquel (II) y 140 ml de tetrahidrofurano anhidro a -40°C, se adicionan 43 ml de una solución 1M de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno. Se agita la mezcla a 0°C durante 6 horas y se interrumpe la reacción por adición cuidadosa de agua-hielo. Se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se reúnen los extractos en acetato de etilo, se secan con sulfato sódico

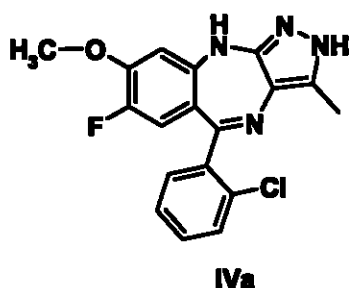
277

170

co anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-diclorometano (1:1), de este modo se obtienen 1,5 g de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7,8-trimetil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVw), en forma de sólido anaranjado. $MH^+/Z = 337$.

Ejemplo 73

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVa)



10

Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVa) por reacción de 0,0014 moles de la (2-amino-5-fluor-4-metoxifenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xa) con 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII) y posterior desalquilación del producto intermedio, la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XIVa) con hidruro de diisobutilaluminio de modo similar al descrito en el ejemplo 20 72. $MH^+/Z = 357$.

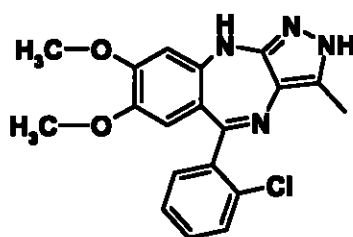
Ejemplo 74

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVx)

✓

171

121

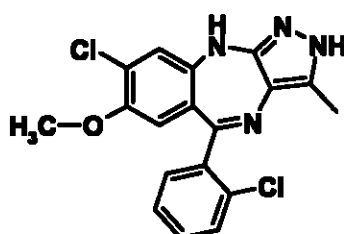


IVx

Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7,8-dime-
toxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVx) por
reacción de 0,00093 moles de la (2-amino-4,5-dimetoxifenil)-
5 (2-clorofenil)-metanona (Xx) con 4-amino-5-cloro-3-metil-1-
(2-propenil)-1H-pirazol (XIII) y posterior desalquilación del
producto intermedio, la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7,8-
dimetoxi-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodia-
zepina (XIVx) con hidruro de diisobutilaluminio de modo simi-
10 lar al descrito en el ejemplo 72. $MH^+/Z = 369$.

Ejemplo 75

Obtención de la 8-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-
metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVy)



IVy

15 Se obtiene la 8-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-
metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVy) por
reacción de 0,0012 moles de la (2-amino-4-cloro-5-metoxife-
nil)-(2-clorofenil)-metanona (Xy) con 4-amino-5-cloro-3-me-
til-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII) y posterior
20 desalquilación del producto intermedio, la 8-cloro-5-(2-

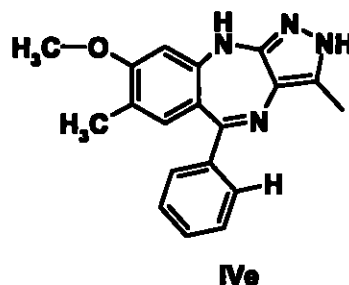
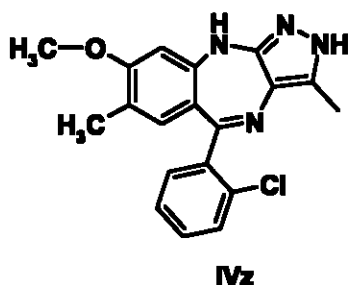
473

172

clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XIVy) con hidruro de diisobutilaluminio de modo similar al descrito en el ejemplo 72. $MH^+/Z = 373$.

5 Ejemplo 76

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-3,7-dimetil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVz)



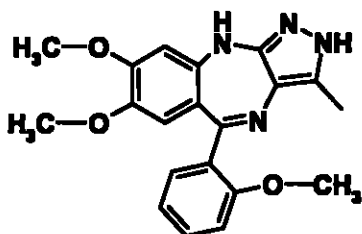
Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-3,7-dimetil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVz) por reacción de 0,0012 moles de la (2-amino-4-metoxi-5-metilfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xz) con 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII) y posterior desalquilación del producto intermedio, la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-3,7-dimetil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XIVz), con hidruro de diisobutilaluminio de modo similar al descrito en el ejemplo 72. $MH^+/Z = 353$.

Además se aísla también de la reacción de desalquilación un 0,4 % de la 1,2-dihidro-3,7-dimetil-8-metoxi-5-fenil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVe). $MH^+/Z = 319$.

Ejemplo 77

Obtención de la 1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-5-(2-metoxifenil)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVaa)

474

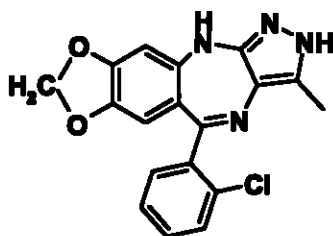


IVaa

Se obtiene la 1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-5-(2-metoxifenil)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVaa) por reacción de 0,0023 moles de la (2-amino-4,5-dimetoxifenil)-5 (2-metoxifenil)-metanona (Xaa) con 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII) y posterior desalquilación del producto intermedio, la 1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-5-(2-metoxifenil)-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XIVaa), con hidruro de diisobutilaluminio de modo similar al descrito en el ejemplo 72. $MH^+/Z = 365$.

Ejemplo 78

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-8,10-dihidro-7-metil-1,3-dioxolo[4,5-h]pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVbb)



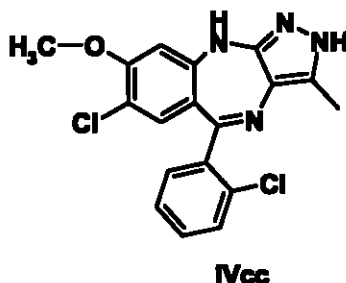
IVbb

Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-8,10-dihidro-7-metil-1,3-dioxolo[4,5-h]pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVbb) por reacción de 0,0023 moles de la (6-amino-1,3-benzodioxol-5-il)-(2-clorofenil)-metanona (Xbb) con 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII) y posterior desalquilación del producto intermedio, la 5-(2-clorofenil)-8,10-

dihidro-7-metil-1,3-dioxolo-1-(2-propenil)-[4,5-h]pirazolo-
[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XIVbb), con hidruro de diisobu-
tilaluminio de modo similar al descrito en el ejemplo 72.
MH+/Z = 353.

5 Ejemplo 79

Obtención de la 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-
metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVcc)

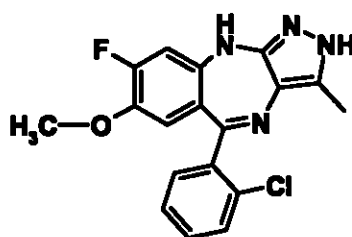


Se obtiene la 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-
10 metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVcc) por
reacción de 0,0023 moles de la (2-amino-5-cloro-4-metoxife-
nil)-(2-clorofenil)-metanona (Xcc) con 4-amino-5-cloro-3-
metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII) y posterior desalqui-
lación del producto intermedio, la 7-cloro-5-(2-clorofenil)-
15 1,2-dihidro-8-metoxi-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b]-
[1,4]benzodiazepina (XIVcc) con hidruro de diisobutilaluminio
de modo similar al descrito en el ejemplo 72. MH+/Z = 373.

Ejemplo 80

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-fluor-7-
20 metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVdd)

175

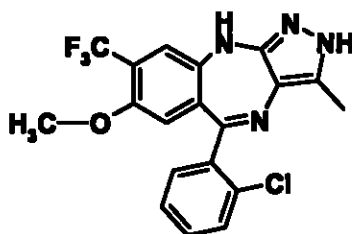


IVdd

Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-fluor-7-metoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVdd) por reacción de 0,0023 moles de la (2-amino-4-fluor-5-metoxifenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xdd) con 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII) y posterior desalquilación del producto intermedio, la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-fluor-7-metoxi-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XIVdd) con hidruro de diisobutilaluminio de modo similar al descrito en el ejemplo 72. $MH^+/Z = 357$.

Ejemplo 81

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-8-trifluormetil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVee)



IVee

Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-8-trifluormetil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVee) por reacción de 0,0023 moles de la (2-amino-5-metoxi-4-trifluormetilfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xee) con 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII) y pos-

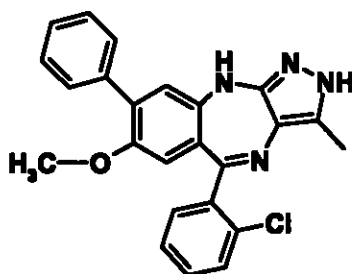
72

176

terior desalquilación del producto intermedio, la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-1-(2-propenil)-8-trifluormetil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XIVee) con hidruro de diisobutilaluminio de modo similar al descrito en el ejemplo 72. $MH^+/Z = 407$.

Ejemplo 82

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-8-fenil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVff)



IVff

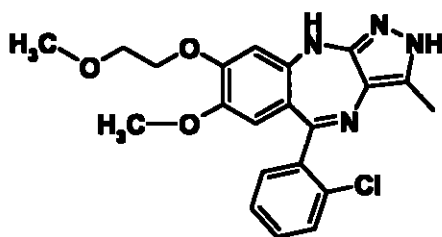
Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-8-fenil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVff) por reacción de 0,0023 moles de la (2-amino-5-metoxi-4-fenilfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xff) con 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII) y posterior desalquilación del producto intermedio, la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-8-fenil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XIVff) con hidruro de diisobutilaluminio de modo similar al descrito en el ejemplo 72. $MH^+/Z = 415$.

Ejemplo 83

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-8-metoxietoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVgg)

77c

127

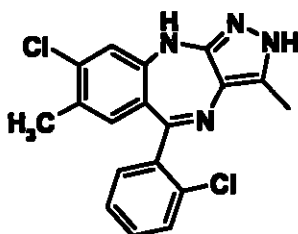


IVgg

Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-8-metoxietoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVgg) por reacción de 0,0023 moles de la (2-amino-5-metoxi-4-(2-metoxietoxi)fenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xgg) con 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII) y posterior desalquilación del producto intermedio, la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-8-metoxietoxi-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XIVgg), con hidruro de diisobutilaluminio de modo similar al descrito en el ejemplo 72. $MH^+/Z = 413$.

Ejemplo 84

Obtención de la 8-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7-dimetil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVhh)



IVhh

15

Se obtiene la 8-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7-dimetil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVhh) por reacción de 0,0023 moles de la (2-amino-4-cloro-5-metilfenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xhh) con 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII) y posterior desalquilación del

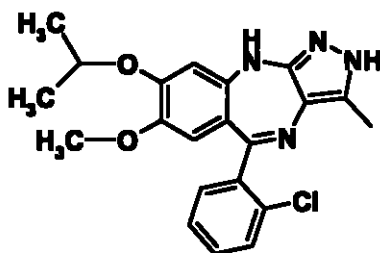
779

178

producto intermedio, la 8-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7-dimetil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XIVhh), con hidruro de diisobutilaluminio de modo similar al descrito en el ejemplo 72. $MH^+/Z = 357$.

5 Ejemplo 85

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-8-(1-metiletoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVii)



IVii

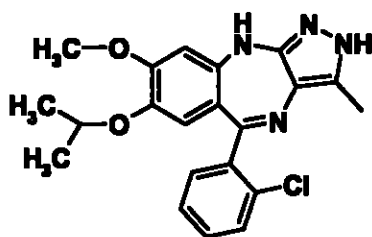
10 Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-8-(1-metiletoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVii) por reacción de 0,0023 moles de la (2-amino-5-metoxi-4-(1-metiletoxi)fenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xii) con 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII) y pos-
15 terior desalquilación del producto intermedio, la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-8-(1-metiletoxi)-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XIVii), con hidruro de diisobutilaluminio de modo similar al descrito en el ejemplo 72. $MH^+/Z = 397$.

20 Ejemplo 86

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-(1-metiletoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVjj)

179

179



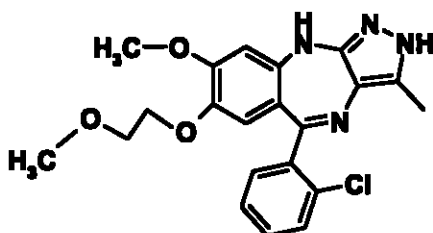
IVj

Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-(1-metiletoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVjj) por reacción de 0,0023 moles de la (2-amino-4-metoxi-5-(1-metiletoxi)fenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xjj) con 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII) y posterior desalquilación del producto intermedio, la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-(1-metiletoxi)-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XIVjj), con hidruro de diisobutilaluminio de modo similar al descrito en el ejemplo 72. $MH^+/Z = 397$.

Ejemplo 87

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-metoxietoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina

15 (IVkk)



IVkk

Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-metoxietoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (IVkk) por reacción de 0,0014 moles de la (2-amino-4-metoxi-5-(2-metoxietoxi)fenil)-(2-clorofenil)-metanona (Xkk) con 4-amino-

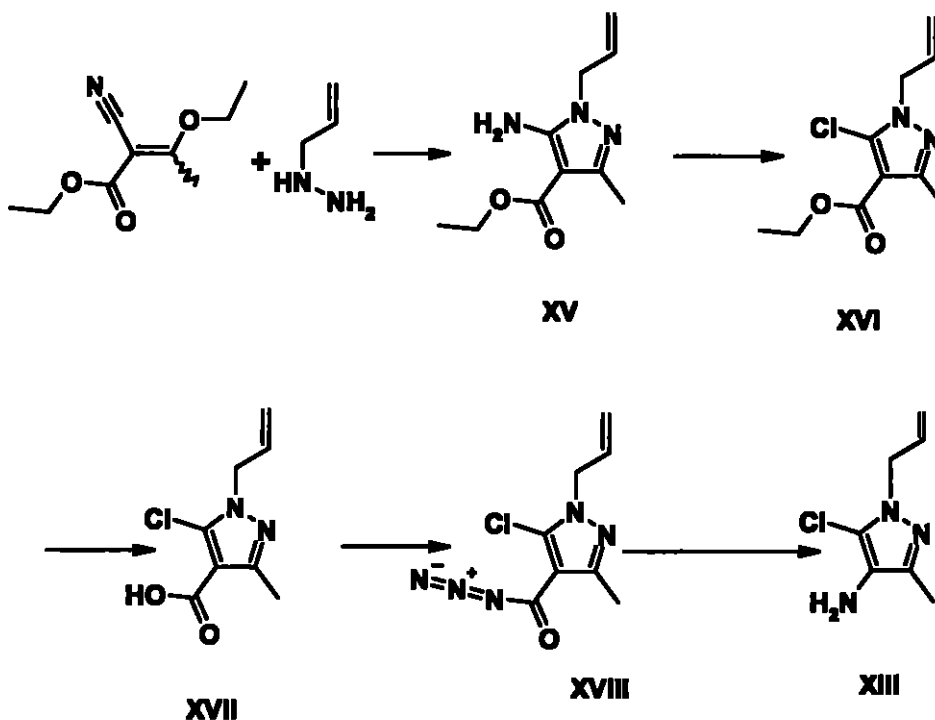
18

180

5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII) y posterior desalquilación del producto intermedio, la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-metoxietoxi-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XIVkk), con hidruro de 5 diisobutilaluminio de modo similar al descrito en el ejemplo 72. $MH^+/Z = 413$.

Ejemplo 88

Obtención del 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII), método 1 (esquema 5)



10

Paso 1: Obtención de 5-amino-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (XV)

A una solución de 10,3 g (0,056 moles) de 2-ciano-3-etoxi-2-butenato de etilo en 250 ml de metanol se adicionan 8,9 g (0,0616 moles) de diclorhidrato de alilhidrazina y 39 ml de trietilamina. Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo a 80°C durante 3 horas y después se

182

concentra a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:1), de este modo se obtienen 6,7 g del 5-amino-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (XV), en forma de aceite amarillo.

Paso 2: Obtención del 5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (XVI)

A una solución de 6,7 g (0,032 moles) de 5-amino-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (XV) en 30 ml de ácido clorhídrico concentrado adicionan 8,6 g (0,064 moles) de cloruro de cobre (II). Se enfría la mezcla a 0°C y se adicionan 2,65 g (0,038 moles) de nitrito sódico en porciones durante 20 minutos. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 40°C durante 2 horas. Se diluye la mezcla con 50 ml de agua y se extrae dos veces con cloroformo. Se secan los extractos clorofórmicos con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:4), de este modo se obtienen 5,0 g del 5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (XVI), en forma de aceite ligeramente amarillo.

Paso 3: Obtención del ácido 5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (XVII)

A una solución de 5,0 g (0,0249 moles) de 5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (XVI) en 40 ml de tetrahidrofurano-agua-metanol (3:1:1) se le adicionan 5 ml de una solución 10 M de hidróxido sódico. Se

182

calienta la mezcla a 65°C durante 4 horas y después se concentra a presión reducida hasta un volumen menor. Se ajusta el pH a 1-2 por adición de ácido clorhídrico. Se recoge el producto mediante filtración, se lava con agua y se
5 seca, obteniéndose 4,7 g del ácido 5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (XVII) en forma de sólido marrón.

Paso 4: Obtención de la 5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol-4-carbonil-azida (XVIII)

10 A una solución de 6,0 g (0,030 moles) del ácido 5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol-4-carboxílico (XVII), 4,2 ml (0,030 moles) de trietilamina y 100 ml de acetona a -10°C se adicionaron 2,9 ml (0,030 moles) de cloroformiato de etilo. Pasados 30 minutos se añaden 5,8 g (0,090 moles) de
15 azida sódica en 50 ml de agua. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentra a presión reducida hasta aprox. la mitad del volumen original. Se extrae la mezcla dos veces con cloroformo y se secan los extractos con sulfato sódico anhidro, se filtran y se con-
20 centran a presión reducida, obteniéndose 4,7 g de la 5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol-4-carbonil-azida (XVIII), en forma de sólido blanco.

Paso 5: Obtención del 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII)

25 Se calienta a 100°C durante 1 hora una solución de 12,3 g (0,0545 moles) de la 5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol-4-carbonil-azida (XVIII) en 120 ml de tolueno. Se adicionan 20 ml de ácido clorhídrico y se calienta la mezcla

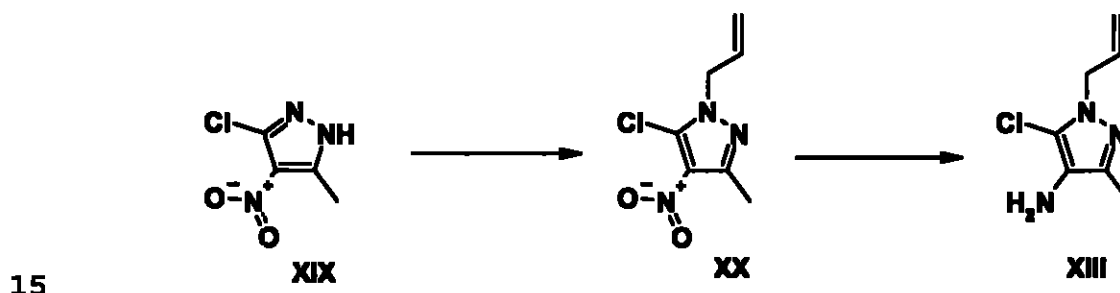
182

a 110°C durante 2 horas y después se enfría. Se concentra la mezcla a presión reducida y se agita a temperatura ambiente con 50 ml de diclorometano y 10 ml de trietilamina. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:1), de este modo se obtienen 6,0 g del 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII) en forma de aceite anaranjado. EM MH⁺/Z = 172.

10 Este material tiene una pureza suficiente para poderse utilizar en las reacciones ulteriores.

Ejemplo 89

Obtención del 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII), método 2 (esquema 6)



Paso 1: Obtención del 5-cloro-3-metil-4-nitro-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XX)

A una solución de 5,0 g (0,031 moles) del 5-cloro-3-metil-4-nitro-1H-pirazol en 100 ml de tetrahidrofurano anhidro en atmósfera de argón se adicionan 0,37 g (0,0464 moles) de hidruro de litio. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. Seguidamente se adicionan 5,6 g (0,0464 moles) de bromuro de alilo y se calienta la mezcla a 80°C durante 10 horas. Se enfría la mezcla, se vierte sobre

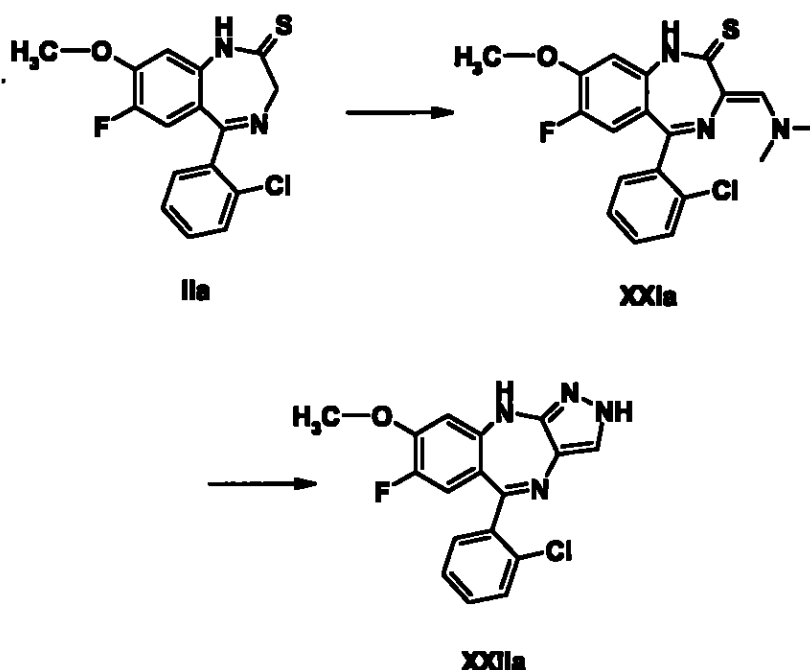
hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases de acetato de etilo, se secan con sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:2), de este modo se obtienen, como el componente más polar, 1,36 g del 3-cloro-5-metil-4-nitro-1-(2-propenil)-1H-pirazol, en forma de aceite incoloro y, como el componente menos polar, 0,5 g del 5-cloro-3-metil-4-nitro-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XX), en forma de aceite incoloro.

Paso 2: Reducción del compuesto XX para obtener el 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII)

Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora una mezcla de 0,5 g (0,00248 moles) de 5-cloro-3-metil-4-nitro-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XX), 1,6 g (0,0198 moles) de cloruro amónico, 1,6 g de cinc en polvo, 20 ml de metanol y 20 ml de agua. Se filtra la mezcla y se extrae el líquido filtrado con acetato de etilo. Se seca la fase acetato de etilo con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Por purificación del residuo mediante cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo-hexano (1:1) se obtienen 0,10 g del 4-amino-5-cloro-3-metil-1-(2-propenil)-1H-pirazol (XIII), que es idéntico al material obtenido en el anterior ejemplo 88 (método 1).

Ejemplo 90

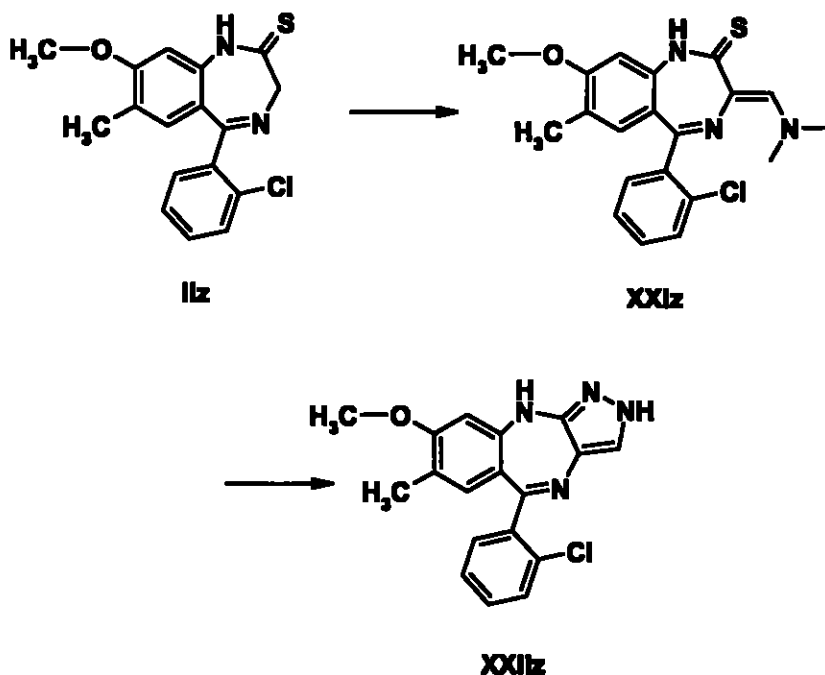
Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XXIIa)



A una solución de 0,64 g (0,0019 moles) de 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7-fluor-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIa) en 5 ml de diclorometano se adicionan 5 ml (0,029 moles) de 1,1-dietoxi-N,N-dimetil-metanamina. Se agita la mezcla durante una noche a temperatura ambiente, después se concentra a presión reducida. Se agita el residuo, que contiene el producto intermedio XXIa, con una mezcla de 18 ml de diclorometano, 5,5 ml de metanol y 0,3 ml de hidrazina durante 6 horas y seguidamente se reparte entre diclorometano y agua. Se lava la fase diclorometano dos veces con agua, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo-hexano (4:1), de este modo se obtienen 0,500 g de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XXIIa). Por recristalización en diclorometano-acetato de etilo se obtiene el compuesto XXIIa en forma de sólido ligeramente rojo, p.f. = 242-243°C.

Ejemplo 91

Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XXIIz)

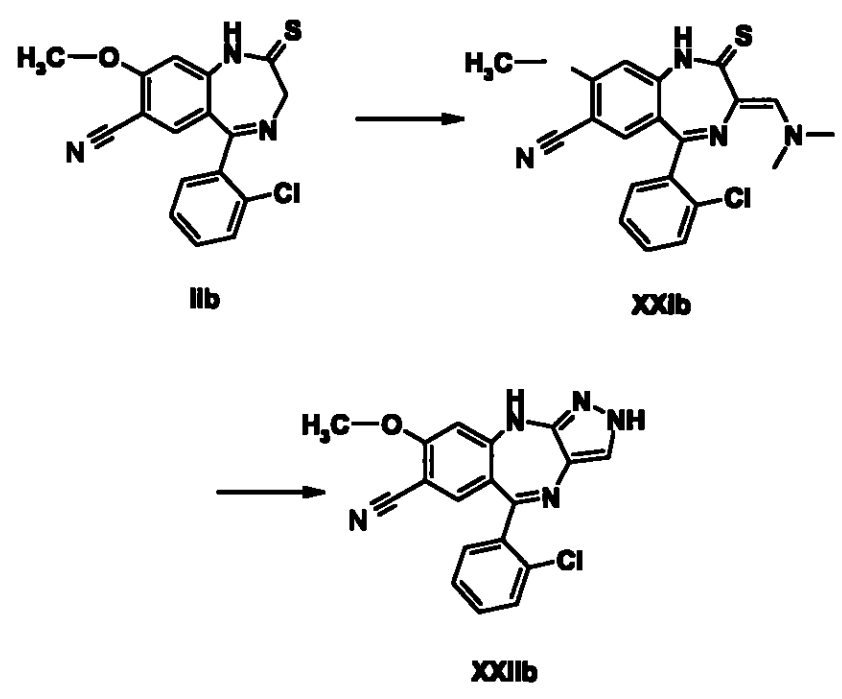


5 Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XXIIz) por reacción de 0,003 moles de la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-8-metoxi-7-metil-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIz) con 1,1-dietoxi-N,N-dimetil-metanamina y después hidrazina de modo similar al

10 descrito en el ejemplo 90. Por recristalización en acetato de etilo-metanol se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina en forma de sólido ligeramente rojo, p.f. = 275-276°C.

Ejemplo 92

15 Obtención de la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-ciano-8-metoxi-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XXIIb)



Se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-ciano-8-metoxi-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XXIIb) por reacción de 0,00096 moles de la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,3-dihidro-8-metoxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-tiona (IIb) con 1,1-dietoxi-N,N-dimetil-metanamina y después hidrazina de manera similar a la descrita en el ejemplo anterior. Por recristalización en acetato de etilo se obtiene la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-ciano-8-metoxi-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina (XXIIb) en forma de sólido ligeramente rojo, p.f. = 288-290°C.

Ejemplo 93

Formulación de tabletas

Elem.	Ingredientes	mg/tableta					
1	compuesto 1 *	5	25	100	250	500	750
2	lactosa anhidra	103	83	35	19	38	57
3	croscarmelosa sódica	6	6	8	16	32	48
4	Povidone K30	5	5	6	12	24	36
5	estearato magnésico	1	1	1	3	6	9
	peso total	120	120	150	300	600	900

* El compuesto 1 representa un compuesto de la invención.

Procedimiento de fabricación

5 Se mezclan los elementos 1, 2 y 3 durante 15 minutos en una mezcladora idónea.

 Se granula la mezcla seca del paso 1 con una solución de Povidone K30 al 20 % (elemento 4).

 Se seca a 50°C el granulado del paso 2.

10 Se pasa el granulado del paso 3 por un molino idóneo.

 Se añade el elemento 5 al granulado molido del paso 4 y se mezclan durante 3 minutos.

 Se comprime el granulado del paso 5 en una prensa idónea.

15 Ejemplo 94

Formulación de cápsulas

189

Elem.	Ingredientes	mg/cápsula				
1	compuesto 1 *	5	25	100	250	500
2	lactosa anhidra	159	123	148	--	--
3	almidón de maíz	25	35	40	35	70
4	talco	10	15	10	12	24
5	estearato magnésico	1	2	2	3	6
	peso total envasado	200	200	300	300	600

* El compuesto 1 representa un compuesto de la invención.

Procedimiento de fabricación

Se mezclan los 1, 2 y 3 en una mezcladora idónea durante 15 minutos.

5 Se añaden los elementos 4 & 5 y se mezclan durante 3 minutos.

Se envasa en cápsulas idóneas.

Ejemplo 95

Fabricación de emulsión/solución inyectable

Elemento	Ingrediente	mg/ml
1	compuesto 1 *	1 mg
2	PEG 400	10-50 mg
3	lecitina	20-50 mg
4	aceite de soja	1-5 mg
5	glicerina	8-12 mg
6	agua, cantidad sufic. hasta	1 ml

10 * El compuesto 1 representa un compuesto de la invención.

994

Procedimiento de fabricación

Se disuelve el elemento 1 en el elemento 2.

Se añaden los elementos 3, 4 y 5 al elemento 6 y se mezclan para formar una dispersión, después se homogeneíza.

5 Se añade la solución del paso 1 a la mezcla del paso 2 y se homogeneíza hasta que la dispersión sea traslúcida.

Se filtra en condiciones estériles en un filtro de 0,2 μm y se envasa en viales.

Ejemplo 96

10 Fabricación de una solución/emulsión inyectable

Elemento	Ingrediente	mg/ml
1	compuesto 1 *	1 mg
2	glucofurool	10-50 mg
3	lecitina	20-50 mg
4	aceite de soja	1-5 mg
5	glicerina	8-12 mg
6	agua, cantidad sufic. hasta	1 ml

* El compuesto 1 representa un compuesto de la invención.

Procedimiento de fabricación:

Se disuelve el elemento 1 en el elemento 2.

15 Se añaden los elementos 3, 4 y 5 al elemento 6 y se mezclan hasta formar una dispersión, después se homogeneíza.

Se añade la solución del paso de 1 a la mezcla del paso 2 y se homogeneíza hasta que la dispersión sea traslúcida.

Se filtra en condiciones estériles a través de un filtro de 0,2 μm y se envasa en viales.

20 A continuación se demuestran las actividades antiangiogénicas y antiproliferantes de los compuestos de la inven-

ción. Estos efectos indican que los compuestos de interés son útiles para inhibir la angiogénesis y para el tratamiento del cáncer, en particular de tumores sólidos tales como el cáncer de mama o de colon.

5 Ejemplo 97

Ensayo de CDK2 en placa flash

 Para determinar la inhibición de la actividad de la CDK2 se recubre proteína de retinoblastoma (Rb) recombinante purificada sobre los 96 hoyos de placas FlashPlates (New
10 England Nuclear, Boston, MA). El Rb es un sustrato natural para la fosforilación por acción de la CDK2 (Herwig y Strauss, Eur. J. Biochem., vol. 246 (1997), pp. 581-601 y las referencias que allí se citan). Se purifican parcialmente los
15 complejos de ciclina E/CDK2 recombinantes activos humanos partiendo de extractos de células de insectos. La ciclina E/CDK2 activa se añade a las FlashPlates recubiertas con Rb junto con ATP-P³³ y diluciones de los compuestos a ensayar. Se incuban las placas a temperatura ambiente durante 25 minutos con agitación, después se lavan y se realiza el
20 recuento en un contador de centelleo Topcount (Packard Instrument Co., Downers Grove, IL). Se comprueban las diluciones de los compuestos de ensayo por duplicado en cada uno de los ensayos. Se determina el porcentaje de inhibición de la fosforilación de Rb, que es un índice de la inhibición
25 de la actividad de la CDK2, con arreglo a la fórmula siguiente:

$$100 \times \left[1 - \frac{\text{compuesto ensayo} - \text{no específico}}{\text{total} - \text{no específico}} \right]$$

192

en la que "compuesto ensayo" significa los recuentos promedio por minuto de los duplicados ensayados, "no específico" significa los recuentos promedio por minuto cuando no se añade ciclina E/CDK2 y "total" significa los 5 recuentos promedio por minuto cuando no se añade compuesto.

Los compuestos de la presente invención tienen valores IC_{50} de la CDK2 inferiores a 10 μM , con preferencia inferiores a 1 μM . Los valores IC_{50} de la KDR de los compuestos representativos se recogen en la siguiente tabla I.

Tabla I

Inhibición de la CDK2

compuesto n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IC ₅₀ (μM)
IVa	F	OCH ₃	CH ₃	Cl	1,330
IVb	CN	OCH ₃	CH ₃	Cl	0,184
IVf	F	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	Cl	0,395
IVh	F	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	Cl	0,247

10

Ejemplo 98

KDR & FGFR

Para determinar la inhibición de la KDR y FGFR, se realizan ensayos de quinasas recurriendo a un ensayo HTRF (Homogeneous Time Resolved Fluorescence). Este ensayo ha sido 15 descrito por A. J. Kolb y col., Drug Discovery Today, 1998, 3(7), p. 333.

Antes de la reacción de la quinasa se activa la KDR marcada con EEE recombinante en presencia de un tampón de

774

activación (50 mM HEPES, pH 7,4, 1 mM DTT, 10% de glicerina, 150 mM NaCl, 0,1 mM EDTA, 26 mM MgCl₂ y 4 mM ATP). Se incubaba la enzima a 4 °C durante 1 hora.

Los ensayos de actividad de quinasas se realizan en 5 placas de polipropileno de 96 hoyos (Falcon) con un volumen total de 90 µl en cada hoyo. Cada hoyo contiene sustrato de KDR 1 µM (biotina-EEEEYFELVAKKKK), KDR activada 1 nM y un compuesto de ensayo con una de las 8 concentraciones de ensayo, que van de 100 µM a 128 pM (serie de diluciones 1:5).

10 Se realiza el ensayo de actividad de la quinasa en presencia de 100 mM HEPES, pH 7,4, 1 mM DTT, 0,1 mM Na₂VO₄, 25 mM MgCl₂, 50 mM NaCl (a partir de la solución patrón de KDR), 1% de DMSO (del compuesto), 0,3 mM ATP (en una concentración K_m) y 0,02% de BSA. La mezcla reaccionante se incubaba a 37 °C

15 durante 30 minutos. Para interrumpir la reacción de la KDR se transfieren 72 µl de mezcla reaccionante a una placa STOP que contiene 18 µl de tampón de revelado (20 mM EDTA, 50 mM HEPES, pH 7,4, 0,02% de BSA, 10 nM anticuerpo anti-pY marcado con Eu (conc. final = 2 nM) y 100 nM estreptavidina (conc.

20 final = 20 nM)). Una vez efectuada la mezcla se transfieren 35 µl de solución a hoyos duplicados de una placa negra de 384 hoyos (Costar) y se lee en un lector Wallac Victor 5 en las longitudes de onda de 615/665 nm.

Se lleva a cabo el ensayo de actividad de la FGFR del 25 modo recién descrito para el ensayo de actividad de la KDR con las diferencias siguientes. Se activa la enzima FGFR marcada con GST a temperatura ambiente durante 1 hora en el siguiente tampón de activación: 100 mM HEPES, pH 7,4, 50 mM

195

194

NaCl, 20 mM MgCl₂ y 4 mM ATP. El ensayo de actividad de la quinasas se lleva a cabo con un sustrato 1 μM (biotina-EEEEYFELV), 1,5 nM FGFR activada y el compuesto a ensayar en presencia de 100 mM HEPES, 1 mM DTT, 0,4 mM MgCl₂, 0,4 mM MnCl₂, 50 mM NaCl, 1% de DMSO, 10 μM ATP ($K_m = 8,5 \mu M$ para la FGFR), 0,1 mM Na₂VO₄ y 0,02% BSA, en un volumen total de 90 μl. El resto del ensayo se efectúa de igual manera que en el ensayo de la KDR.

Los valores IC₅₀ de los compuestos se determinan partiendo de grupos de duplicados de datos y se calculan empleando el programa Excel y datos de ajuste de la ecuación $Y = [(a-b)/(1+(X/c)^d)] + b$, en la que a y b son las actividades de las enzimas en ausencia de compuesto de ensayo inhibidor y en presencia de una cantidad infinita de compuesto inhibidor, respectivamente, c es la IC₅₀ y d es la constante de Hill de la respuesta al compuesto. El valor IC₅₀ es la concentración de compuesto de ensayo que reduce en un 50% la actividad de la enzima en las condiciones de ensayo.

Los compuestos de la presente invención tienen valores de IC₅₀ de la KDR inferiores a 10 μM, con preferencia inferiores a 1 μM, con mayor preferencia inferiores a 0,5 μM o valores IC₅₀ de la FGFR inferiores a 10 μM, con preferencia inferiores a 1 μM. Con mayor preferencia, los compuestos de la invención tienen valores IC₅₀ de la KDR inferiores a 1 μM y valores IC₅₀ de la FGFR inferiores a 1 μM. Los valores IC₅₀ de la KDR de los compuestos representativos se recogen en la siguiente tabla II y los valores IC₅₀ de la FGFR de los compuestos representativos se recogen en la siguiente tabla III.

796

195

Tabla II.

Inhibición de la KDR

Compuesto n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IC ₅₀ (μM)
IVa	F	OCH ₃	CH ₃	Cl	0,010
IVc	C(O)NH ₂	OCH ₃	CH ₃	Cl	0,022
IVi	F	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CH ₃	Cl	0,031
IVkk	OCH ₂ CH ₂	OCH ₃	CH ₃	Cl	0,024

Tabla III

Inhibición de la FGFR

Compuesto n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IC ₅₀ (μM)
IVa	F	OCH ₃	CH ₃	Cl	0,028
IVc	C(O)NH ₂	OCH ₃	CH ₃	Cl	0,032
IVk	CN	OCH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	CH ₃	Cl	0,033
IVw	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	0,038

Ejemplo 99

MDA-MB-435, SW480 y HCT-116

La línea de carcinoma de mama epitelial negativo de
5 receptor de estrógeno (MDA-MB-435) se adquiere de la American
Type Cell Culture Collection (ATCC; Rockville, MD) y se

499

cultiva en un medio recomendado por la ATCC. Para analizar el efecto de los compuestos de ensayo en el crecimiento de estas células, se disponen dichas células en los hoyos a razón de 2000 por hoyo en una placa de cultivo de tejido de 96 hoyos y
5 se incuban a 37°C durante una noche con un 5% de CO₂. Al día siguiente se disuelven los compuestos a ensayar en sulfóxido de dimetilo (DMSO) del 100 %, obteniéndose una solución patrón 10 mM. Se diluye cada compuesto con medio estéril hasta 1 mM en una cantidad suficiente, obteniéndose una con-
10 centración final de 120 µM. A continuación se diluyen los compuestos en series en un medio que tiene un 1,2% de DMSO. Se traslada a las placas de 96 hoyos un cuarto del volumen final de los compuestos diluidos. Los compuestos se ensayan por duplicado. Se añade el DMSO a una hilera de "células de
15 control" de tal manera que la concentración final de DMSO en cada hoyo sea del 0,3%. Los hoyos que no contienen células actúan como "blanco". Los hoyos a los que no se añade inhibidor actúan como "controles sin inhibidor". Se vuelven las placas al incubador y 5 días después de la adición del
20 compuesto a ensayar se analizan del modo que se describe a continuación.

Se añade a cada hoyo el bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolio (azul de tiazolilo; MTT), obteniéndose una concentración final de 1 mg/ml.
25 Se incuban las placas a 37°C durante 3 horas. Se centrifugan las placas a 1000 rpm durante 5 minutos antes de la aspiración del medio que contiene el MTT. Se separa el medio que contiene MTT y se añaden a cada hoyo 100 µl de etanol del 100

774

* para disolver el metabolito formazano resultante. Para asegurarse que la disolución ha sido completa, se agitan las placas a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se leen las absorbancias en un lector de placas de microvaloración (Molecular Dynamics) en una longitud de onda 570 nm, tomándose la de 650 nm como referencia. Se calcula el porcentaje de inhibición restando la absorbancia de los hoyos del blanco (sin células) de la de todos los hoyos, después se resta de 1,00 la división de la absorbancia media del duplicado de cada compuesto por el promedio de los controles. Las concentraciones inhibitoras (IC_{50}) se determinan partiendo de la regresión lineal de la curva del logaritmo de la concentración frente al porcentaje de inhibición.

Los compuestos de la presente invención tienen valores de inhibición IC_{50} de la MDA-MB-435 inferiores a 20 μM , con preferencia inferiores a 2 μM . El valor IC_{50} de la inhibición en el ensayo basado en células MDA-MB-435 para la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7,8-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Iw) es de 0,950 μM .

La línea SW480 de carcinoma de colon y la línea HCT-116 de carcinoma de colon se adquieren también de la ATCC y se ensayan con arreglo al mismo método descrito anteriormente para el ensayo basado en las células MDA-MB-435 con las modificaciones siguientes. Se deposita la línea celular SW480 en placas a razón de 1000 células por hoyo y se analiza al cabo de 6 días de la adición del compuesto a ensayar. Se deposita la línea celular HCT-116 en placas a razón de 1000

células por hoyo y se analiza al cabo de 4 días de la adición del compuesto a ensayar.

Los compuestos de la presente invención tienen valores de IC₅₀ de la SW480 inferiores a 20 μM, con preferencia inferiores a 2 μM. El valor de inhibición IC₅₀ en el ensayo basado en las SW480 (colon) para la 5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-7,8-dimetil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (Iw) es de 0,950 μM.

Los compuestos de la presente invención tienen valores IC₅₀ de la HCT-116 inferiores a 20 μM, con preferencia inferiores a 2 μM. Los valores de IC₅₀ para inhibición en el ensayo basado en las células HCT-116 (colon) para los compuestos representativos se recogen en la siguiente tabla IV.

Tabla IV

Ensayo de actividad antiproliferante de HCT 116 (colon)

Compuesto n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IC ₅₀ (μM)
IVgg	OCH ₃	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	Cl	0,197
IVkk	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	OCH ₃	CH ₃	Cl	0,509
IVa	F	OCH ₃	CH ₃	Cl	1,040
IVf	F	OCH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₃	Cl	0,498

Ejemplo 100

Ensayos de proliferación de HUVEC estimulada por VEGF y FGF

Se evalúa la actividad antiproliferante de los com-
5 puestos a ensayar de esta invención en ensayos basados en
células mediante el ensayo BrdU utilizando un kit BrdU (Roche
Biochemicals 1-647-229). Se cultivan células endoteliales de
vena umbilical humana (= HUVEC, Clonetics CC-2519) en un
medio EGM-2 (Clonetics CC-3162) y se siembran a razón de
10 10000 células por hoyo, en un volumen de 200 µl de medio EGM-
2 (Clonetics CC-3162) en placas de 96 hoyos de fondo plano
(Costar 3595) durante una noche. Pasadas 24 horas de
crecimiento a 37 °C con un 5% de CO₂, se quita el medio de
incubación lentamente, por aspiración, y se lava el contenido
15 de cada hoyo con 300 µl de EBM-2 precalentado (Clonetics CC-
3156) que contienen 50 µg por ml de gentamicina y 50 ng por
ml de anfotericina-B (Clonetics CC-4083). A continuación se
aspira de nuevo el medio restante y se sustituye por 160 µl
por hoyo de medio de inanición de suero (EBM-2 suplementado
20 con 1% FBS inactivado por calor (Clonetics CC-4102), 50 µg
por ml de gentamicina y 50 ng por ml de anfotericina-B
(Clonetics CC-4083), 10 unidades por ml de heparina de Wyeth-
Ayerst (NDC0641-0391-25) y 2 mM L-glutamina (GIBCO 25030-
081). Después de la inanición de las células en suero durante
25 24 horas se añaden a los hoyos adecuados 20 µl de compuesto a
ensayar en una concentración de ensayo 10X en medio de
inanición de suero con 2,5% de DMSO. Los hoyos de control
contienen 20 µl de medio de inanición de suero con 2,5% de

DMSO. Se vuelven las placas al incubador durante 2 horas. Después de preincubar las células con los compuestos de ensayo durante 2 horas se añaden 20 μ l de factores de crecimiento en una concentración de ensayo de 10X diluida en medio de inanición de suero, el FGF a razón de 50 ng por ml o el VEGF (R&D systems 293-VE) a razón de 200 ng por ml. La concentración final del FGF en el ensayo es de 5 ng por ml y la concentración final del VEGF en el ensayo es de 20 ng por ml. Los hoyos de control, sin factor de crecimiento, tienen 20 μ l de medio de inanición de suero por hoyo con la misma cantidad de BSA que los hoyos con factores de crecimiento. Se vuelven las placas al incubador durante 22 horas más.

BrdU ELISA

Después de 24 horas de exposición a los compuestos de ensayo, se marcan las células con BrdU (Roche Biochemicals 1-647-229), añadiendo 20 μ l por hoyo de reactivo de marcado de BrdU que se ha diluido (1:100) en medio de inanición de suero. Se vuelven las placas al incubador durante 4 horas. Se quita el medio de marcado drenando el medio sobre servilletas de papel. Se fijan las células y se desnaturaliza el DNA añadiendo 200 μ l de solución de fijación / desnaturalización a cada hoyo e incubando a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución de fijación / desnaturalización se drena en servilletas de papel y se añaden a cada hoyo 100 μ l de anti-BrdU-POD y se incuban los hoyos a temperatura ambiente durante 2 horas. Se quita la solución de anticuerpo y se lava cada hoyo 3 - 4 veces con 300 μ l de PBS. Se añaden a cada hoyo 100 μ l de la solución de sustrato de TMB y se incuban

201

201

los hoyos a temperatura ambiente durante 5 - 8 minutos. Se interrumpe la reacción añadiendo 100 μ l de ácido fosfórico 1 M a cada hoyo. Se leen las placas a 450 nm utilizando como longitud de onda de referencia los 650 nm. Se calcula el porcentaje de inhibición de cada compuesto de ensayo restando la absorbancia de los hoyos del blanco (sin células) de la de todos los hoyos, después restando de 1 la división de la absorbancia de los duplicados de cada ensayo por el promedio de los controles. El resultado final se multiplica por 100 (% de inhibición = (1 - absorbancia promedio del duplicado de ensayo/promedio de control) x 100). El valor IC_{50} es la concentración de compuesto de ensayo que inhibe en un 50% el marcado del BrdU y es un índice de la inhibición de la proliferación celular. El valor IC_{50} se determina a partir de la regresión lineal de una curva del logaritmo de la concentración frente al porcentaje de inhibición.

Los compuestos de la presente invención tienen valores IC_{50} en el ensayo de las HUVEC estimuladas con el VEGF inferiores a 10 μ M, con preferencia inferiores a 1 μ M o en el ensayo de las HUVEC estimuladas con el FGF tienen valores IC_{50} inferiores a 10 μ M, con preferencia inferiores a 1 μ M. Con mayor preferencia, los compuestos de la invención tienen valores IC_{50} en el ensayo de las HUVEC estimuladas con el VEGF inferiores a 1 μ M y en el ensayo de las HUVEC estimuladas con el FGF tienen valores IC_{50} inferiores a 1 μ M. Los valores IC_{50} de los compuestos representativos en el ensayo de las HUVEC estimuladas con el VEGF se recogen en la tabla V y los valores IC_{50} de los compuestos representativos

201

202

en el ensayo de las HUVEC estimuladas con el FGF se recogen en la siguiente tabla VI.

Tabla V

Ensayo de actividad antiproliferante de huvec estimuladas con VEGF

Compuesto n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IC ₅₀ (μM)
IVa	F	OCH ₃	CH ₃	Cl	0,023
IVw	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	0,022
IVy	OCH ₃	Cl	CH ₃	Cl	0,174
IVz	CH ₃	OCH ₃	CH ₃	Cl	0,012

Tabla VI

Ensayo de actividad antiproliferante de huvec estimuladas con FGF

Compuesto n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IC ₅₀ (μM)
IVa	F	OCH ₃	CH ₃	Cl	0,100
IVb	CN	OCH ₃	CH ₃	Cl	0,005
IVc	C(O)NH ₂	OCH ₃	CH ₃	Cl	<0,001
IVw	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Cl	0,036

20

203

Ejemplo 101

H460a

La línea celular H460a se adquiere de la ATCC (Rockville, MD) y se cultiva en el medio recomendado por la ATCC. Para estudiar el efecto de los compuestos de ensayo sobre el crecimiento de estas células, se ubican las células en una placa de cultivo de tejido de 96 hoyos a razón de 150 células por hoyo y se incuban a 37°C durante una noche con un 5% de CO₂. Al día siguiente se disuelven los compuestos a ensayar en sulfóxido de dimetilo (DMSO) del 100 %, obteniéndose una solución patrón 10 mM. Se diluye cada compuesto con medio estéril hasta 1 mM en una cantidad suficiente para obtener una concentración final de 120 µM. Los compuestos se diluyen en series en un medio con un 1,2% de DMSO. Se traslada a las placas de 96 hoyos un cuarto del volumen final de los compuestos diluidos. Los compuestos se ensayan por duplicado. Se añade el DMSO a una hilera de "células de control" de tal manera que la concentración final de DMSO en cada hoyo sea del 0,3%. Los hoyos que no contienen células actúan como "blanco". Los hoyos a los que no se añade inhibidor actúan como "controles sin inhibidor". Se vuelven las placas al incubador y 5 días después de la adición del compuesto a ensayar se analizan del modo que se describe a continuación.

Se añade a cada hoyo el bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolio (azul de tiazolilo; MTT), obteniéndose una concentración final de 1 mg/ml. Se incuban las placas a 37°C durante 3 horas. Se centrifugan las

204

placas a 1000 rpm durante 5 minutos antes de la aspiración del medio que contiene el MTT. Se separa el medio que contiene MTT y se añaden a cada hoyo 100 μ l de etanol del 100 % para disolver el metabolito formazano resultante. Para asegurarse de que la disolución ha sido completa, se agitan las placas a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se leen las absorbancias en un lector de placas de microvaloración (Molecular Dynamics) en una longitud de onda 570 nm, tomándose la de 650 nm como referencia. Se calcula el porcentaje de inhibición restando la absorbancia de los hoyos del blanco (sin células) de la de todos los hoyos, después se resta de 1,00 la división de la absorbancia media del duplicado de cada compuesto por el promedio de los controles. Las concentraciones inhibitoras (IC_{50}) se determinan partiendo de la regresión lineal de la curva del logaritmo de la concentración frente al porcentaje de inhibición.

Los compuestos de la presente invención tienen valores de inhibición IC_{50} de la H460a inferiores a 20 μ M, con preferencia inferiores a 2 μ M. El valor IC_{50} de la inhibición en el ensayo basados en células H460a para los compuestos representativos se recogen en la siguiente tabla VII. Los valores IC_{90} de los compuestos representativos en el ensayo de las H460a se recogen en la siguiente tabla VII.

Tabla VII

Ensayo de actividad antiproliferante de las H460a

Compuesto n°	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	IC ₉₀ (μ M)
IVa	F	OCH ₃	CH ₃	Cl	1,570

204

IVb	CN	OCH ₃	CH ₃	Cl	0,118
-----	----	------------------	-----------------	----	-------

Tal como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la invención tienen actividad antiangiogénica y, como tales, son útiles para la inhibición de la angiogénesis en un individuo. La angiogénesis se ha asociado con el cáncer. En particular, los tumores solamente pueden crecer hasta un cierto tamaño sin el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos que los abastecen y los nutren. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento del cáncer porque inhiben el crecimiento de tales vasos sanguíneos nuevos. La presente invención proporciona, pues, un método para inhibir la angiogénesis en un paciente, dicho método consiste en administrar una cantidad terapéuticamente eficaz, es decir, una cantidad inhibidora de la angiogénesis, de un compuesto de la fórmula IV.

Además de su actividad antiangiogénica, los compuestos de la invención son inhibidores de varias quinasas, por ejemplo la CDK2, KDR y FGFr. la inhibición de estas quinasas afecta la proliferación de las células tumorales. Por ello, la presente invención proporciona también métodos de inhibir el crecimiento de los tumores gracias a la inhibición directa de las quinasas.

La presente invención proporciona un método para el tratamiento del cáncer que consiste en administrar a un paciente afectado de cáncer una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, la presente invención proporciona un método para el tratamiento

206

del cáncer de mama que consiste en administrar a un paciente de cáncer de mama una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención proporciona además
5 un método para el tratamiento del cáncer de próstata que consiste en administrar a un paciente con cáncer de próstata una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención proporciona además un método para el
10 tratamiento del cáncer de colon que consiste en administrar a un paciente con cáncer de colon una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención proporciona un método para el tratamiento del cáncer de pulmón que
15 consiste en administrar a un paciente con cáncer de pulmón una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

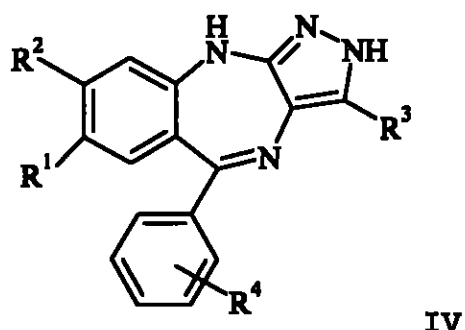
La invención se ha ilustrado mediante la referencia a formas de ejecución específicas y preferidas, por lo que los
20 expertos en la materia sabrán comprender que se pueden introducir variaciones y modificaciones mediante la experimentación rutinaria y la puesta en práctica de la invención. Por consiguiente, no se pretende limitar la invención con la descripción que antecede, sino que se define mediante las
25 reivindicaciones que siguen y sus equivalentes.

206

207

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula IV



en la que

5 R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN, $C(O)N(R^6)_2$ u $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$;

R^2 es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH, alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo,

$N(R^6)_2$, $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_mNR^7R^8$ o $O(CH_2)_n-C \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ N \end{smallmatrix}$;

10 $C \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ N \end{smallmatrix}$ es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o $C(O)OR^6$; o bien

R^1 y R^2 juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , alquilo o alcoxi;

15 cada R^6 con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones

20 que está opcionalmente sustituido por alquilo;

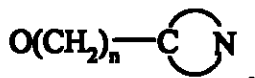
cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y

m es 2, 3 ó 4;

206

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R2 es



3. Un compuesto de la reivindicación 2, en el que R1 es
5 halógeno.

4. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R1 es
ciano.

5. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R2 es
O(CH2)mNR7R8.

10 6. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R7 y
R8 junto con el átomo de N al que están unidos forman un
heterociclo de 6 eslabones.

7. Un compuesto de la reivindicación 6, en el que R1
es halógeno.

15 8. Un compuesto de la reivindicación 7, elegido entre

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-(3-(4-morfolinil)pro-
poxi))-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina y
7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)pro-
20 poxi))-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

9. Un compuesto de la reivindicación 6, en el que R1
es ciano.

10. Un compuesto de la reivindicación 9, elegido entre:
5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(3-(4-morfolinil)pro-
25 poxi))-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina y
5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(2-(4-metil-1-pipera-
zinil)etoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

11. Un compuesto de la reivindicación 5, en el que R7 y R8 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo.

12. Un compuesto de la reivindicación 11, en el que R1 es halógeno.

13. Un compuesto de la reivindicación 11, en el que R1 es ciano.

14. Un compuesto de la reivindicación 13, que es la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-(2-((2-metoxietil)metilamino)-etoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

15. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R2 es N(R6)2.

16. Un compuesto de la reivindicación 15, en el que R1 es halógeno.

17. Un compuesto de la reivindicación 16, que es la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-N,N-dimetilamino-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

18. Un compuesto de la reivindicación 15, en el que R1 es ciano.

19. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R2 es halógeno, alquilo o alquilo sustituido por halógeno.

20. Un compuesto de la reivindicación 19, en el que R1 es alquilo.

21. Un compuesto de la reivindicación 20, elegido entre:

8-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7-dimetil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina y

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7,8-trimetil-pirazolo[3,4-b]-
[1,4]benzodiazepina.

22. Un compuesto de la reivindicación 19, en el que R1
es halógeno.

5 23. Un compuesto de la reivindicación 19, en el que R1
es alcoxi.

24. Un compuesto de la reivindicación 23, elegido
entre:

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-fluor-7-metoxi-3-metil-pirazo-
10 lo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-8-trifluorme-
til-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina; y

8-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-pirazo-
lo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

15 25. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R2
es hidroxil, alcoxi o alcoxi sustituido por halógeno.

26. Un compuesto de la reivindicación 25, en el que R1
es halógeno.

27. Un compuesto de la reivindicación 26, elegido
20 entre:

7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-3-metil-pirazo-
lo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

7-bromo-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-3-metil-pirazo-
lo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

25 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-3-metil-pirazo-
lo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-etoxi-3-metil-pirazo-
lo[3,4-b][1,4]benzodiazepina; y

211

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-(1-metiletoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

28. Un compuesto de la reivindicación 27, que es la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-3-metil-pirazolo-
5 [3,4-b][1,4]benzodiazepina.

29. Un compuesto de la reivindicación 25, en el que R1 es alcoxi.

30. Un compuesto de la reivindicación 29, elegido entre
5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-3-metil-pirazolo-
10 [3,4-b][1,4]benzodiazepina;
1,2-dihidro-3,7-dimetil-8-metoxi-5-fenil-pirazolo[3,4-b]-
[1,4]benzodiazepina;
1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-5-(2-metoxifenil)-3-metil-pirazolo-
[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
15 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-8-(1-metiletoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina; y
5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-(1-metiletoxi)-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

31. Un compuesto de la reivindicación 25, en el que R1
20 es alquilo.

32. Un compuesto de la reivindicación 31, que es la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7-dimetil-8-metoxi-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

33. Un compuesto de la reivindicación 25, en el que R1
25 es $O(CH_2)_nOCH_3$.

34. Un compuesto de la reivindicación 33, que es la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-metoxietoxi-3-metil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

~~21~~

212

35. Un compuesto de la reivindicación 25, en el que R1 es ciano.

36. Un compuesto de la reivindicación 35, que es la 5-(2-clorofenil)-7-ciano-1,2-dihidro-8-metoxi-3-metil-pirazolo-
5 [3,4-b] [1,4]benzodiazepina.

37. Un compuesto de la reivindicación 25, en el que R1 es NH₂C(O).

38. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R2 es fenilo.

10 39. Un compuesto de la reivindicación 38, en el que R1 es alcoxi.

40. Un compuesto de la reivindicación 39, que es la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-8-fenil-pirazolo-
[3,4-b] [1,4]benzodiazepina.

15 41. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R2 es (OCH₂CH₂)_nOCH₃.

42. Un compuesto de la reivindicación 41, en el que R1 es halógeno.

43. Un compuesto de la reivindicación 42, que es la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxietoxi-3-metil-pi-
20 razolo[3,4-b] [1,4]benzodiazepina.

44. Un compuesto de la reivindicación 41, en el que R1 es alcoxi.

45. Un compuesto de la reivindicación 44, que es la 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-8-metoxietoxi-3-metil-pi-
25 razolo[3,4-b] [1,4]benzodiazepina.

46. Un compuesto de la reivindicación 41, en el que R1 es ciano.

74

47. Un compuesto de la reivindicación 46, elegido entre:

5- (2-clorofenil) -7-ciano-1,2-dihidro-8-metoxietoxi-3-metil-pirazolo [3,4-b] [1,4]benzodiazepina y

5 5- (2-clorofenil) -7-ciano-1,2-dihidro-8- (2- (2-metoxietoxi) -etoxi) -3-metil-pirazolo [3,4-b] [1,4]benzodiazepina.

48. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R1 y R2 forman, juntos, un anillo dioxolano.

49. Un compuesto de la reivindicación 48, que es la 5-
10 (2-clorofenil) -8,10-dihidro-7-metil-1,3-dioxolo [4,5-h]pirazolo [3,4-b] [1,4]benzodiazepina.

50. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que R3 es hidrógeno.

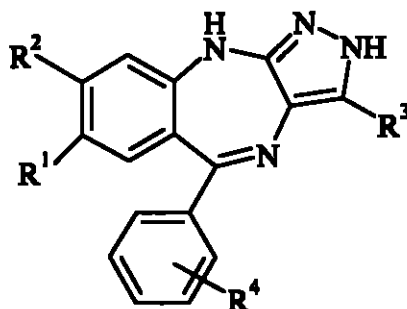
51. Un compuesto de la reivindicación 50, elegido
15 entre:

5- (2-clorofenil) -1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-pirazolo [3,4-b] [1,4]benzodiazepina;

5- (2-clorofenil) -1,2-dihidro-8-metoxi-7-metil-pirazolo [3,4-b] [1,4]benzodiazepina; y

20 5- (2-clorofenil) -1,2-dihidro-7-ciano-8-metoxi-pirazolo [3,4-b] [1,4]benzodiazepina.

52. Una composición farmacéutica de la reivindicación 1, que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula IV



en la que

R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN, $C(O)N(R^6)_2$ u $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$;

5 R^2 es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH, alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo,

$N(R^6)_2$, $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_nNR^7R^8$ o $O(CH_2)_n-C-N$;



es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o $C(O)OR^6$; o bien

10 R^1 y R^2 juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , alquilo o alcoxi;

cada R^6 con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

15 R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por alquilo;

cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y

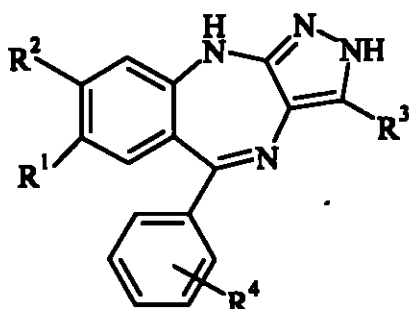
20 m es 2, 3 ó 4;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

y un portador farmacéuticamente aceptable.

26

53. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula IV



en el que

5 R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN, $C(O)N(R^6)_2$ u $(OCH_2CH_2)_xOCH_3$;

R^2 es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH, alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo,

$N(R^6)_2$, $(OCH_2CH_2)_xOCH_3$, $O(CH_2)_mNR^7R^8$ o $O(CH_2)_n-C-N$;

10 $C-N$ es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o $C(O)OR^6$; o bien

R^1 y R^2 juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , alquilo o alcoxi;

15 cada R^6 con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno

al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones

20 que está opcionalmente sustituido por alquilo;

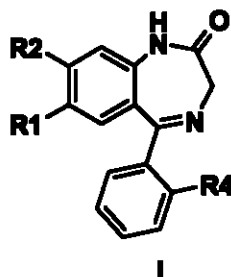
cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y

m es 2, 3 ó 4;

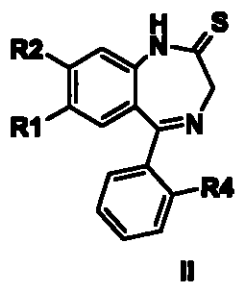
27

dicho proceso consiste en:

(a) convertir una lactama de benzodiazepina de la fórmula I

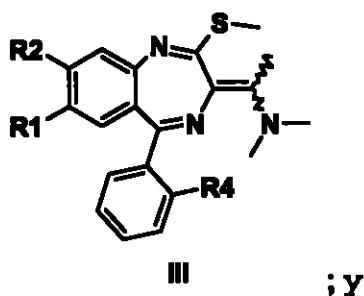


en una tiolactama de la fórmula II



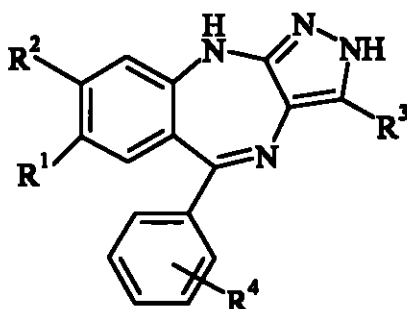
5

(b) hacer reaccionar la tiolactama de la fórmula II con el dimetil-acetal de la N,N-dimetil-acetamida para obtener un compuesto de la fórmula III



10 (c) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula III con hidrazina para obtener un compuesto de la fórmula IV.

54. Un proceso para la obtención de un compuesto de la fórmula IV



en el que

R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN, $C(O)N(R^6)_2$ u $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$;

5 R^2 es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH, alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo,

$N(R^6)_2$, $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_mNR^7R^8$ o $O(CH_2)_n-C \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ N \end{smallmatrix}$;



es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o $C(O)OR^6$; o bien

10 R^1 y R^2 juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones;

R^3 es hidrógeno o alquilo;

R^4 es hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , alquilo o alcoxi;

cada R^6 con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

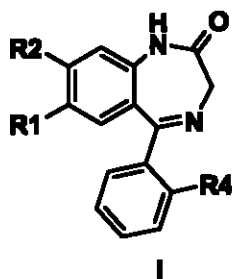
15 R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por alquilo;

cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y

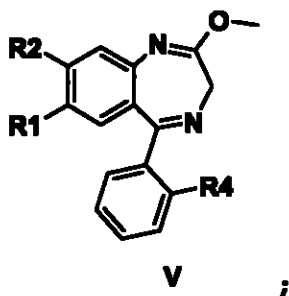
20 m es 2, 3 ó 4;

dicho proceso consiste en:

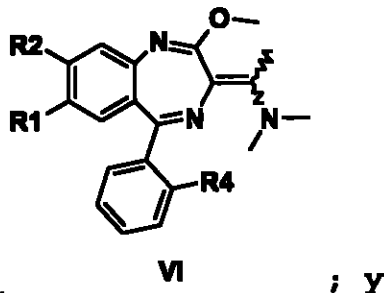
(a) convertir una lactama de benzodiazepina de la fórmula I



en el correspondiente éter O-metílico de la fórmula V

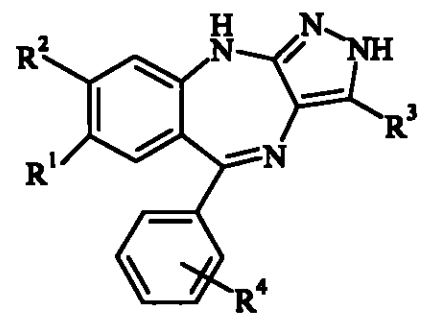


(b) hacer reaccionar el éter de la fórmula V con el dimetil-
5 acetal de la N,N-dimetil-acetamida para formar un compuesto
de la fórmula VI



(c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI con hidra-
zina para formar un compuesto de la fórmula IV.

10 55. Un proceso para preparar un compuesto de la fórmula
IV



en la que

R¹ es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN, C(O)N(R⁶)₂ u (OCH₂CH₂)_nOCH₃;

5 R² es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH, alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo, N(R⁶)₂, (OCH₂CH₂)_nOCH₃, O(CH₂)_mNR⁷R⁸ o $O(CH_2)_n - \text{C} \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ \text{N} \end{smallmatrix}$;

$\text{C} \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ \text{N} \end{smallmatrix}$ es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o C(O)OR⁶; o bien

10 R¹ y R² juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones; R³ es hidrógeno o alquilo;

R⁴ es hidrógeno, halógeno, CN, NO₂, alquilo o alcoxi; cada R⁶ con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

15 R⁷ y R⁸ con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o alcoxialquilo o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por alquilo;

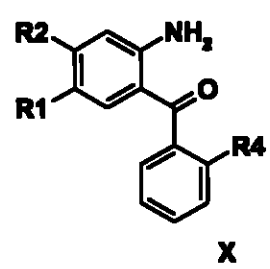
cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y

20 m es 2, 3 ó 4;

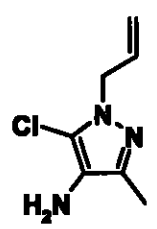
dicho proceso consiste en:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula X

20

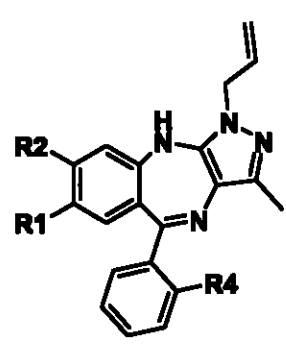


con un derivado amino-cloro-pirazol de la fórmula XIII



XIII

para obtener un compuesto de la fórmula XIV



XIV ; y

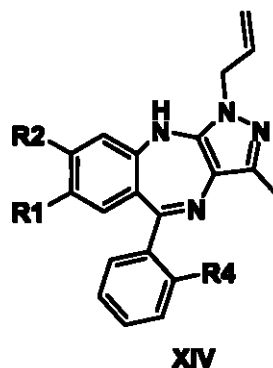
5

(b) hacer reaccionar el compuesto de la fórmula XIV en presencia de hidruro de diisobutil-aluminio y de un catalizador de níquel para producir un compuesto de la fórmula IV.

10

56. Un compuesto de la fórmula XIV

221



en la que

R^1 es alquilo, alcoxi, halógeno, COOH, COO-alquilo, CN, $C(O)N(R^6)_2$ u $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$;

5 R^2 es alquilo, halógeno, alquilo sustituido por halógeno, OH, alcoxi, alcoxi sustituido por halógeno, fenilo,

$N(R^6)_2$, $(OCH_2CH_2)_nOCH_3$, $O(CH_2)_mNR^7R^8$ o $O(CH_2)_n-C \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ N \end{smallmatrix}$;



es un heterociclo de 6 eslabones opcionalmente sustituido por alquilo o $C(O)OR^6$; o bien

10 R^1 y R^2 juntos forman un anillo heterocíclico de 5 eslabones;

R^4 es hidrógeno, halógeno, CN, NO_2 , alquilo o alcoxi;

cada R^6 con independencia de su aparición es hidrógeno o alquilo;

R^7 y R^8 con independencia entre sí son hidrógeno, alquilo o

15 alcóxialquilo o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo de 6 eslabones que está opcionalmente sustituido por alquilo;

cada n con independencia de su aparición es 1, 2 ó 3; y

m es 2, 3 ó 4.

20 57. Un compuesto de la reivindicación 56, elegido entre:

5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7,8-trimetil-1-(2-propenil)-

22

- pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-fluor-8-metoxi-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-3-metil-1-(2-pro-
5 penil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
8-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-3,7-dimetil-1-(2-prope-
nil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
10 1,2-dihidro-7,8-dimetoxi-5-(2-metoxifenil)-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
5-(2-clorofenil)-8,10-dihidro-7-metil-1,3-dioxolo[4,5-h]pira-
zolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina; y
7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-3-metil-1-(2-
15 propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

58. Un compuesto de la reivindicación 56, elegido entre:

- 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-fluor-7-metoxi-3-metil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
20 5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-1-(2-propenil)-8-trifluormetil-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-3-metil-8-fenil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-8-metoxietoxi-3-metil-
25 1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
8-cloro-5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-3,7-dimetil-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
5-(2-clorofenil)-1,2-dihidro-7-metoxi-8-(1-metiletoxi)-3-me-

22

223

til-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina;
5- (2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-(1-metiletoxi)-3-me-
til-1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina; y
5- (2-clorofenil)-1,2-dihidro-8-metoxi-7-metoxietoxi-3-metil-
5 1-(2-propenil)-pirazolo[3,4-b][1,4]benzodiazepina.

59. Un compuesto de la fórmula IV según la reivindi-
cación 1, en la que

R⁴ es orto-cloro; y

R¹, R² y R³ tienen los significados dados en la
10 reivindicación 1.

60. Un compuesto de la fórmula IV según la reivindi-
cación 1, en la que

R³ es metilo;

R⁴ es orto-cloro; y

15 R¹ y R² tienen los significados dados en la reivin-
dicación 1.

61. Un compuesto de la fórmula IV según la reivindi-
cación 1, en la que

R¹ es halógeno o -CN

20 R³ es metilo;

R⁴ es orto-cloro; y

R² tiene el significado dados en la reivindicación 1.

62. Una composición farmacéutica que contiene un
compuesto de la fórmula IV según la reivindicación 1 junto
25 con adyuvantes farmacéuticamente aceptables.

225

224

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-04-12-260
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
592315
LIT. ENCABAR DE TAMAYO
JEFES DE LEGACIONES
EXTERIORES

- 1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
- 2. ha sido firmado por E. Bornett
- 3. actuando como Funcionario que Certifica
- 4. y lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADO

- 5. en Washington, D.C.
- 6. el día 29 de octubre de 2007
- 7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
- 8. No. 05026724-11
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma: (ilegible)
- Sello del Departamento de Estado
- Joan C. Hampton

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 OCT 16 AM 10:47
JEFES DE LEGACIONES
EXTERIORES

TRADUCCION OFICIAL
EXH. 6177/00 MIN JUSTICIA
LIT. ENCABAR DE TAMAYO

226

225

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

22 de julio de 2005

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 1 de febrero de 2005.**

**Sello del Departamento de Comercio
de la Oficina de Patentes y Marcas
de los Estados Unidos**

**Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual y Director de la
Oficina de Patentes y Marcas**

(firma: ilegible)

E. BORNETT

Funcionario que Certifica

226

CASO 22552 US

Para el Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor registre los documentos originales anexos o copia de ellos.

1. Nombre de la parte(s) que cede:

- 1) Jin-Jun Liu
- 2) Giacomo Pizzolato
- 3) Yi Ren
- 4) Kshitij Chhabilbhai Thakkar
- 5) Peter Michael Wovkulich
- 6) Zhuming Zhang

2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe(n):

Nombre: Hoffmann-La Roche AG

Dirección Interna: _____

Dirección: 340 KINGSLAND STREET

¿Se adjunta nombre(s) adicional de la parte(s) que cede? ☐ Sí ☒ No

Ciudad: NUTLEY Estado: NJ

Código Postal: 07110

3. Naturaleza del traspaso:

- ☒ Cesión ☐ Acuerdo de Seguridad
- ☐ Fusión ☐ Cambio de Nombre
- ☐ Otro _____

¿Se adjunta nombre(s) & dirección(es) adicionales? ☐ Sí ☒ No

Fecha de Ejecución: 13 de octubre de 2004

4. Número(s) de solicitud o número(s) de patente:

Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No.(s)

B. Patente No.(s)

SOLICITUD PROVISIONAL EU NO. SERIAL 60/618.174 PRESENTADA: 13 de octubre 2004

Se adjunta número(s) adicionales? ☐ Sí ☒ No

5. Nombre y dirección de la parte a quien debe enviarse la correspondencia relacionada incluídas: Una con el documento:

6. Numero total de solicitudes y patentes

Nombre: George W. Johnston

222

227

Dirección Interna:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Dirección: 340 KINGSLAND STREET

Ciudad: NUTLEY Estado: NJ Código

Postal: 07110

7. Total derechos (37 CFR 3.41): \$40.00

☒ **Autorizado para ser cargados a la cuenta de depósito**

☒ **Autorizado cualquier deficiencia para ser cargados a la cuenta de depósito**

8. Número de la cuenta de depósito: 08-2525

NO UTILICE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y cualquier copia adjunta es una copia verdadera del documento original.

Kimberly J. Prior

Nombre de la Persona que firma

(firma: ilegible)

Firma

31 de enero de 2005

Fecha

CONTACTO: Bettyann Hedemus

TELEFONO: (973) 235-4383

fax: (973) 235-2364

Numero total de páginas incluyendo la carátula, anexos y documento: 4

PATENTE

REEL: 015640 FRAME: 0619

229

Expediente Caso No. 22552 US

INVENCION CONJUNTA

TRASPASO

POR CUANTO, nosotros, Jin-Jun Liu, Giacomo Pizzolato, Yi Ren, Kshltij Chhabilbhai Thakkar, Peter Michael Wovkulich, Zhuming Zhang, junto con Kin-Chun Luk (Cedente) junto con Jin-Jun Liu hemos inventado ciertas mejoras nuevas y útiles que se describen y reivindican en la solicitud para Patente de los Estados Unidos e identificada como Expediente Caso No. No. 22552 US llamada

PIRAZOLOBENZODIAZEPINAS 7,8-DISUSTITUIDAS

POR CUANTO, HOFFMANN-LA-ROCHE INC., una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, y que tiene su lugar principal de negocios en Nutley, New Jersey, desea adquirir el interés completo en y de dicha invención, dicha solicitud y la Patente para ser obtenida por lo tanto;

AHORA, POR LO TANTO, por y en consideración de la suma de Un Dólar (\$1.00) y otras contraprestaciones buenas y valiosas pagadas a nosotros en la mano, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, hemos vendido, cedido y transferido, y por el presente vendemos, cedemos y transferimos a HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cesionario), y a los representantes legales, sucesores de dicho Cesionario, todo derecho, título e interés, para todo el mundo, en y de dicha invención y dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad según la fecha de presentación de dicha solicitud identificada como Expediente Caso No. 22552 y

229

las patentes, tanto nacionales como extranjeras, que pudiesen o resulten de ello incluyendo el derecho a reivindicar respecto a cualquier solicitud de patente y patentes de los Estados Unidos y extranjeras subsiguientes, la fecha de prioridad de dicha solicitud bajo el estatuto de los Estados Unidos y convención o tratado internacional; y por el presente autorizamos y solicitamos la expedición de dichas patentes, nacionales y extranjeras, conforme a los términos de este Acuerdo.

SEGÚN DICHA CONSIDERACIÓN, por el presente acordamos y convenimos con dicho Cesionario que no ejecutaremos ningún escrito o haremos ninguna acción que entre en conflicto con los presentes, y que en cualquier momento que se nos solicite, sin ninguna consideración adicional, pero a expensas de dicho Cesionario, ejecutaremos dichos traspasos adicionales y otros escritos y haremos dichas acciones adicionales según dicho Cesionario considere necesario o deseable para perfeccionar el disfrute del Cesionario de este otorgamiento, y prestaremos toda la asistencia necesaria para hacer la solicitud y obtener Patente provisional, original, continuación, continuación en parte, divisional, reexpedición, re-examen o extendida de los Estados Unidos o de cualquier país extranjero sobre dicha invención, y para ejecutar los derechos en acción que se acumulen como resultado de dichas solicitudes o patentes, incluyendo pero no limitándose a, dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que comprenda dichas solicitudes o patentes, y ejecutaremos declaraciones preliminares y otros affidávits, entendiéndose que el acuerdo y convenio anteriores será obligatorio y entrará en vigencia para beneficio de los cesionarios y representantes legales de todas las partes del presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, hemos colocado nuestra firma y sellos este día 13 de octubre de 2004.

237

Nutley, New Jersey, U.S.A.

(firma: ilegible)
Jun-Jun Liu
(firma: ilegible)
Giacomo Pizzolato
(firma: ilegible)
Yi Ren
(firma: ilegible)
Kshitij Chhaibilbhai Thakkar
(firma: ilegible)
Peter Michael Wovkulich
(firma: ilegible)
Zhuming Zhang

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 13 de octubre de 2004, ante mí comparecieron personalmente Jin-Jun Liu, Giacomo Pizzolato, Yi Ren, Kshitij Chhaibilbhai Thakkar, Peter Michael Wovkulich, Zhuming Zhang, quien sé que son las personas descritas en el Traspaso anterior, quienes reconocieron que ellos ejecutaron el Traspaso anterior de su propia voluntad para los fines ahí expresados.

Marta Swaryczewsky
Notario Público de New Jersey
La Comisión Expira el 29 de julio de 2007

(firma: ilegible)

REGISTRADO: 02/01/2005

PATENTE

REEL: 015640 FRAME: 0621

231

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 12 de abril de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177 DE 1989 MINISTERIO DE JUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA E. ESCOBAR DE TAMAYO

235

APOSTILLE*(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)*

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by E. Bornett

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-ninth of July, 2005

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 05026724-11

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Joan C. Hampton

Joan C. Hampton

233

A 1347241



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME;

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

July 22, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
February 01, 2005.**

By Authority of the

**Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**

E. BORNETT

Certifying Officer



235

234

FEB. 1. 2005 2:02PM ROCHE PATENT LAW

NO. 2071 P. 2

Form PTO-1595
Page 1 of 2

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

Case Docket No. 22552 US

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

- 1) Jin-Jun Lin
- 2) Giacomo Pizzolato
- 3) Yi Wen
- 4) Kshitij Chhabilbhai Thakkar
- 5) Peter Michael Novakovich
- 6) Zhiming Zhang

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: ROYFARM-LA ROCHE INC.

Internal Address: _____

Additional name(s) of conveying

party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

- ☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Other _____

Street Address: 340 KINGSLAND STREET

City: MUTLEY State: NJ Zip: 07110

Execution Date: October 13, 2004

Additional name(s) & address(es) attached:

Yes ☐ No ☒

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No.(s)

B. Patent No.(s)

U.S. PROVISIONAL APPL. SERIAL NO. 60/618,174

FILED: October 13, 2004

Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No

700150382

PATENT
REEL: 016640 FRAME: 0618

236

BS

FEB. 1. 2005 2:02PM ROCHE PATENT LAW

NO. 2071 P. 3

Page 2 of 2

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSTON

Internal Address:

NOVIMARK-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSLAND STREET

City: MOTLEY State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).....\$ 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

00-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

KIMBERLY J. PRIOR
Name of Person Signing

Kimberly Prior
Signature

JANUARY 31, 2005
Date

CONTACT: Bethann Madonia
TELEPHONE: (973) 235-4383
FAX: (973) 235-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

44700

PATENT
REEL: 015640 FRAME: 0619

232

236

JOINT INVENTIONCase Docket No. 22552 USASSIGNMENT

WHEREAS, WE, Jin-Jun Liu, Giacomo Pizzoloto, Yi Ren, Kshitij Chhabildesai Thakkar, Peter Michael Wovkulich, Zhiming Zhang, together with Kin-Chun Luk (Assignors) have invented certain new and useful improvements which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 22552 US entitled

7,8-DISUBSTITUTED PYRAZOLOBENZODIAZEPINES

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to us in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 22552 and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, we do hereby covenant and agree with the said Assignee that we will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that we will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to, giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

PATENT

REEL: 015640 FRAME: 0620

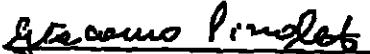
238

237

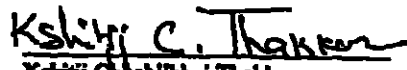
IN WITNESS WHEREOF, we have hereunto set our hands and affixed our seals this 13th day of October, 2004.

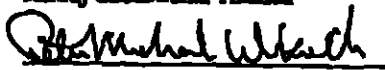
Natley, New Jersey, U.S.A.

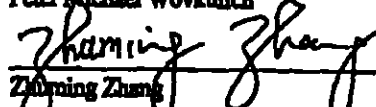

Jin-Jun Liu


Giacomo Pizzolato


Yi Ren


Kshirji Chhabilbhai Thakkar


Peter Michael Wovkulich

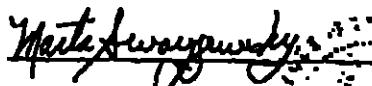

Zhiming Zhang

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On October 13, 2004, before me personally appeared Jin-Jun Liu, Giacomo Pizzolato, Yi Ren, Kshirji Chhabilbhai Thakkar, Peter Michael Wovkulich, Zhiming Zhang to me known to be the persons described in the foregoing Assignment, who acknowledged that they executed the foregoing Assignment of their own free will for the purposes therein set forth.

146514


MARIA SWARYCZEWSKA
A Notary Public of New Jersey
My Commission Exp. July 28, 2007

239

238

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-04-12-259
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

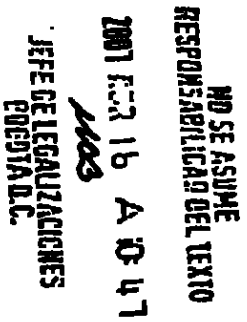
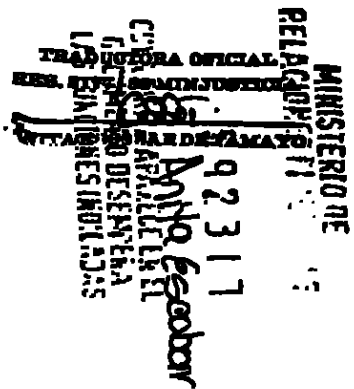
APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
- 2. ha sido firmado por W. Montgomery
- 3. actuando como Funcionario que Certifica
- 4. y lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADO

- 5. en Washington, D.C.
- 6. el día 29 de julio de 2005
- 7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
- 8. No. 05026724-8
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma: (ilegible)
- Sello del Departamento de Estado
- Joan C. Hampton



ONE

139

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

22 de julio de 2005

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 1 de febrero de 2005.**

**Sello del Departamento de Comercio
de la Oficina de Patentes y Marcas
de los Estados Unidos**

**Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual y Director de la
Oficina de Patentes y Marcas**

(firma: ilegible)

W. MONTGOMERY

Funcionario que Certifica

210

Página 2 de 2

5. Nombre y dirección de la parte a quien debe enviarse la correspondencia relacionada con el documento: Una
6. Numero total de solicitudes y patentes incluidas: Una

Nombre: George W. Johnston

Dirección Interna:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Dirección: 340 KINGSLAND STREET

Ciudad: NUTLEY Estado: NJ Código

Postal: 07110

7. Total derechos (37 CFR 3.41): \$40.00

☒ Autorizado para ser cargados a la cuenta de depósito

☒ Autorizado cualquier deficiencia para ser cargados a la cuenta de depósito

8. Número de la cuenta de depósito: 08-2525

NO UTILICE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y cualquier copia adjunta es una copia verdadera del documento original.

Kimberly J. Prior

Nombre de la Persona que

(firma: ilegible)

Firma

31 de enero de 2005

Fecha

CONTACTO: Bettyann Hedemus

TELEFONO: (973) 235-4383

fax: (973) 235-2364

Numero total de páginas incluyendo la carátula, anexos y documento: 4

PATENTE

REEL: 015640 FRAME: 0950

212

Expediente Caso No. 22552 US

INVENCION CONJUNTA

TRASPASO

POR CUANTO, yo, Kin-Chun Luk (Cedente) junto con Jin-Jun Liu, Giacomo Pizzolato, Yi Ren, Kshitij Chhabilbhai Thakkar, Peter Michael Wovkulich y Zhuming Zhang hemos inventado ciertas mejoras nuevas y útiles que se describen y reivindican en la solicitud para Patente de los Estados Unidos e identificada como No. Serial de los EU. No. 60/618.174 presentada el 13 de octubre de 2004, llamada

PIRAZOLOBENZODIAZEPINAS 7,8-DISUSTITUIDAS

POR CUANTO, HOFFMANN-LA-ROCHE INC., una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, y que tiene su lugar principal de negocios en Nutley, New Jersey, desea adquirir el interés completo en y de dicha invención, dicha solicitud y la Patente para ser obtenida por lo tanto;

AHORA, POR LO TANTO, por y en consideración de la suma de Un Dólar (\$1.00) y otras contraprestaciones buenas y valiosas pagadas a nosotros en la mano, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, he vendido, cedido y transferido, y por el presente vendo, cedo y transfiero a HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cesionario), y a los representantes legales, sucesores de dicho Cesionario, todo derecho, título e interés, para todo el mundo, en y de dicha invención y dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad según la fecha de presentación de dicha solicitud identificada como No. Serial 60/618.174 y las patentes, tanto

nacionales como extranjeras, que pudiesen o resulten de ello incluyendo el derecho a reivindicar respecto a cualquier solicitud de patente y patentes de los Estados Unidos y extranjeras subsiguientes, la fecha de prioridad de dicha solicitud bajo el estatuto de los Estados Unidos y convención o tratado internacional; y por el presente autorizo y solicito la expedición de dichas patentes, nacionales y extranjeras, conforme a los términos de este Acuerdo.

SEGÚN DICHA CONSIDERACIÓN, por el presente acuerdo y convengo con dicho Cesionario que no ejecutaré ningún escrito o haré ninguna acción que entre en conflicto con los presentes, y que en cualquier momento que se me solicite, sin ninguna consideración adicional, pero a expensas de dicho Cesionario, ejecutaré dichos traspasos adicionales y otros escritos y haré dichas acciones adicionales según dicho Cesionario considere necesario o deseable para perfeccionar el disfrute del Cesionario de este otorgamiento, y prestaré toda la asistencia necesaria para hacer la solicitud y obtener Patente provisional, original, continuación, continuación en parte, divisional, reexpedición, re-examen o extendida de los Estados Unidos o de cualquier país extranjero sobre dicha invención, y para ejecutar los derechos en acción que se acumulen como resultado de dichas solicitudes o patentes, incluyendo pero no limitándose a, dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que comprenda dichas solicitudes o patentes, y ejecutaré declaraciones preliminares y otros affidávits, entendiéndose que el acuerdo y convenio anteriores será obligatorio y entrará en vigencia para beneficio de los cesionarios y representantes legales de todas las partes del presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he colocado mi firma y mi sello este día 3 de noviembre de 2004.

Nutley, New Jersey, U.S.A.

(firma: ilegible)

Kin-Chun Luk

243

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 3 de noviembre de 2004, compareció personalmente ante mí Kin-Chun Luk quien sé que es la persona descrita en el Traspaso anterior, quien reconoció que él ejecutó el Traspaso anterior de su propia voluntad para los fines ahí expresados.

Bettyann Hedamus
Notario Público de New Jersey
La Comisión Expira el 9/25/2007

(firma: ilegible)

REGISTRADO: 02/01/2005

PATENTE

REEL: 015640 FRAME: 0952

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 12 de abril de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
MIN. JUST. DE COLOMBIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

245

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

249

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by W. Montgomery3. acting in the capacity of Certifying Officer4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-ninth of July, 20057. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State8. No. 05026724-8

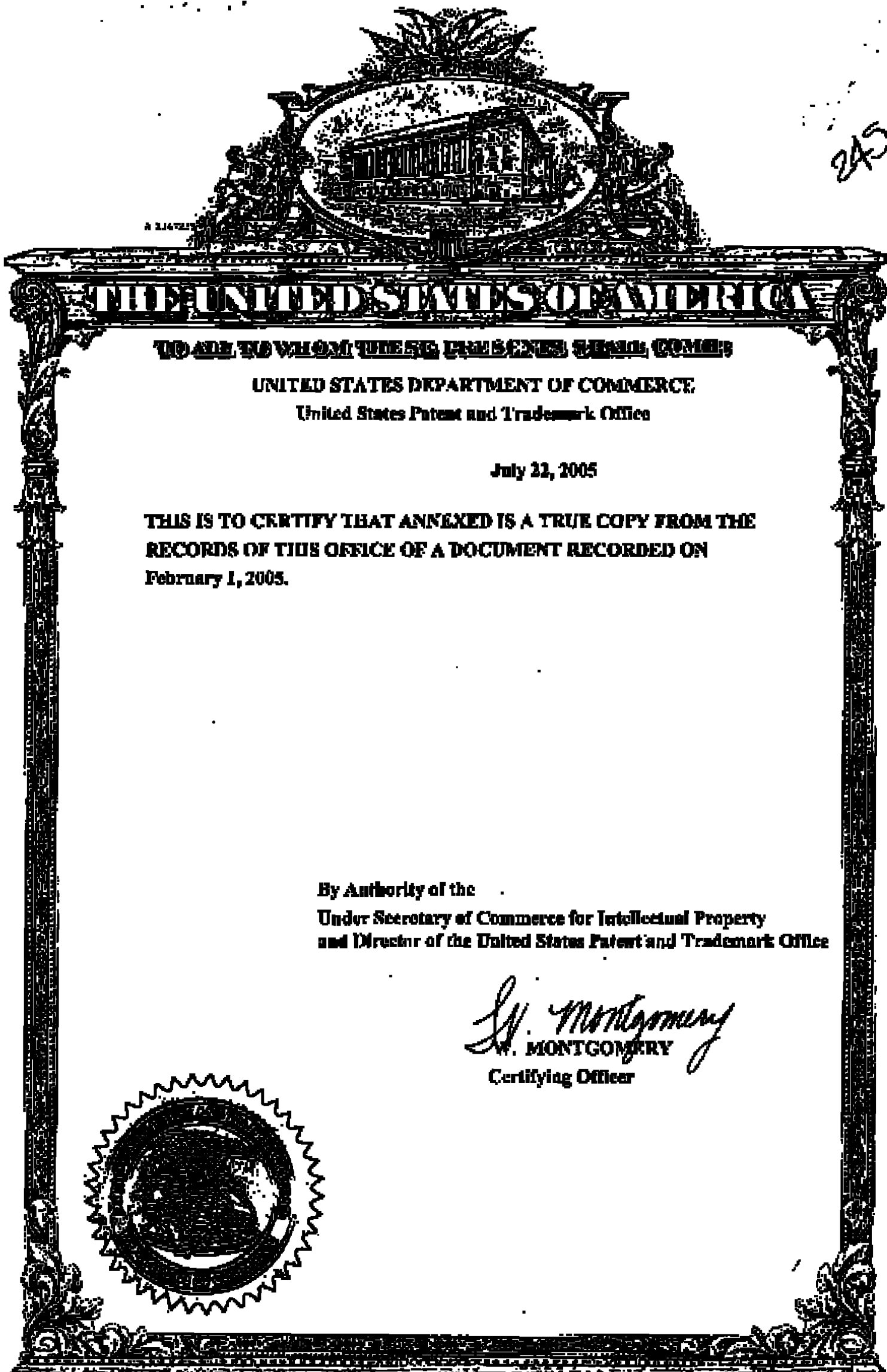
9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Joan C. Hampton

Joan C. Hampton

245



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

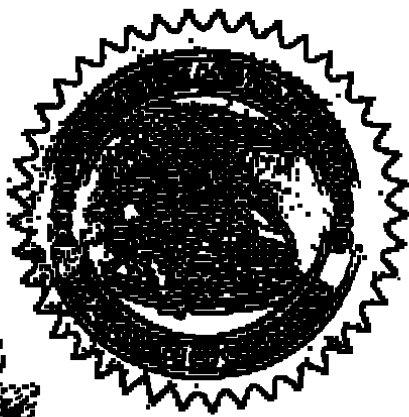
United States Patent and Trademark Office

July 22, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
February 1, 2005.**

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**

L. J. Montgomery
L. J. MONTGOMERY
Certifying Officer



245

FEB. 1 2005 3:25PM ROCKE PATENT LAW

NO 7072 P. 3/5

246

Page 2 of 2

3. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE H. JOHNSON

Internal Address:

ROCKE-PATENT LAW

PATENT TAX DEPARTMENT

Street address: 340 KIMMELING STREET

City: MURRAY State: NY Zip: 07110

4. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 1.41)..... 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

5. Deposit account number:

00-2525

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and my attached copy is a true copy of the original document.

KIMMELING J. PRICE

Name of Person Signing

[Signature]
Signature

JANUARY 31, 2005
Date

CONTACT: Matthew Johnson
TELEPHONE: (973) 233-4300
FAX: (973) 233-2504

Total number of pages including cover sheet, attachments and document: 4

4129

PATENT
REEL: 016640 FRAME: 0960

294

FEB. 1. 2005 3:25PM

ROCHE PATENT LAW

NO. 7677 2. 4/5

JOINT INVENTION

Case Docket No. 22552 US

ASSIGNMENT

WHEREAS, I, Kin-Chua Lak (Assignor) together with Jin-Jun Lin, Giacomo Pizzolito, Yi Ren, Kshitij Chhabilbhai Thakkar, Peter Michael Wovkulich and Zhuning Zhang have invented certain new and useful improvements in which are described and claimed in application for United States Patent and identified as Serial No. 60/618,174 filed on October 13, 2004, entitled

7,8-DISUBSTITUTED PYRAZOLOBENZODIAZEPINES

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for and in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and valuable consideration to me in hand paid, the receipt and sufficiency whereof are hereby acknowledged, I have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Serial No. 60/618,174 and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty, and I do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

UPON SAID CONSIDERATION, I do hereby covenant and agree with the said Assignee that I will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that I will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or choses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to, giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

PATENT

REEL: 016640 FRAME: 0961

248

FEB. 1. 2005 3:26PM ROCHE PATENT LAW

NO. 2077 P. 5/5

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my seal this 3rd day of November, 2004.

Nutley, New Jersey, U.S.A.


Kin-Chun Luk

ACKNOWLEDGMENT

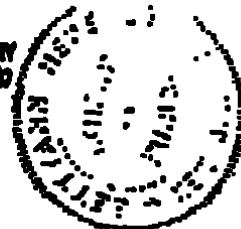
United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On November 3, 2004, before me personally appeared Kin-Chun Luk to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that he executed the foregoing Assignment of his own free will for the purposes therein set forth.

146658



BRITTANY HEDERUS
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 9/28/2010



250

249

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-04-12-258
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por W. Montgomery
3. actuando como Funcionario que Certifica
4. y lleva el sello/estampilla de la Oficina de Patentes y Marcas

CERTIFICADO

5. en Washington, D.C.
6. el día 25 de julio de 2005
7. por el Funcionario Asistente de Autenticaciones, Departamento de Estado de los Estados Unidos
8. No. 05026724-7
9. Sello/Estampilla
Sello del Departamento de Estado
10. Firma: (ilegible)
Joan C. Hampton

TRADUCCION OFICIAL
NÚM. 2177 / DE MINISTRO DE JUSTICIA
[Signature]
VITA RECORDS DE TAMAHO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2007 JUL 16 A 10:47
1005
CITE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
JUSTICIA
592319
Año 6 de 2007
LOS ANGELES, CALIFORNIA
LOS ANGELES, CALIFORNIA

250

LÓS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS QUE VIEREN ESTOS PRESENTES:
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

22 de julio de 2005

**EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ANEXA SE ENCUENTRA UNA
COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO
REGISTRADO EL 2 de febrero de 2005.**

**Sello del Departamento de Comercio
de la Oficina de Patentes y Marcas
de los Estados Unidos**

**Por Autoridad del
Subsecretario de Comercio para
Propiedad Intelectual y Director de la
Oficina de Patentes y Marcas**

(firma: ilegible)

W. MONTGOMERY

Funcionario que Certifica

251

FEB 2. 2005
Forma PTO-1595

LEY DE PATENTES DE ROCHE NO. 2075 P.2

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS EU
OFICINA DE PATENTES Y MARCAS

CARATULA DE REGISTRO
PATENTES UNICAMENTE

CASO 22552 US

Para el Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos: Por favor registre los documentos originales anexos o copia de ellos.

1. Nombre de la parte(s) que cede:

Hoffmann-La Roche Inc.

¿Se adjunta nombre(s) adicional de la parte(s) que cede? ☐ Sí ☒ No

3. Naturaleza del traspaso:

☒ Cesión ☐ Acuerdo de Seguridad
☐ Fusión ☐ Cambio de Nombre
☐ Otro

2. Nombre y dirección de la parte(s) que recibe(n):

Nombre: Hoffmann-La Roche AG

Dirección Interna: Una Compañía Suiza

Dirección: 124 Grenzacherstrasse
CH-4070

País: Basilea, Suiza

¿Se adjunta nombre(s) & dirección(es) adicionales? ☐ Sí ☒ No

Fecha de Ejecución: 10 de noviembre de 2005 ☐ Sí ☒ No

4. Número(s) de solicitud o número(s) de patente:

Si este documento se presenta junto con una nueva solicitud, la fecha de ejecución de la solicitud es:

A. Solicitud de Patente No.(s)
USSN 60/618.174

B. Patente No.(s)
PRESENTADA: 13 de octubre de 2004

Se adjunta número(s) adicionales? ☐ Sí ☒ No

5. Nombre y dirección de la parte a quien debe enviarse la correspondencia relacionada con el documento: 6. Numero total de solicitudes y patentes incluidas: Una

Nombre: George W. Johnston

Dirección Interna:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Dirección: 340 KINGSLAND STREET

Ciudad: NUTLEY Estado: NJ Código

Postal: 07110

7. Total derechos (37 CFR 3.41): \$40.00

☒ Autorizado para ser cargados a la cuenta de depósito

☒ Autorizado cualquier deficiencia para ser cargados a la cuenta de depósito

8. Número de la cuenta de depósito: 08-2525

NO UTILICE ESTE ESPACIO

9. Declaración y firma

Según mi mejor saber y entender, la información anterior es verdadera y correcta y cualquier copia adjunta es una copia verdadera del documento original.

Kimberly J. Prior

Nombre de la Persona que

(firma: ilegible)

Firma

31 de enero de 2005

Fecha

CONTACTO: Bettyann Hedemus

TELEFONO: (973) 235-4383

fax: (973) 235-2364

Numero total de páginas incluyendo la carátula, anexos y documento: 4

PATENTE

REEL: 015646 FRAME: 0191

Expediente Caso No. 22552 US

T R A S P A S O

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cedente), una sociedad del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, que tiene su lugar principal de negocios en Nutley, New Jersey, Estados Unidos de América, por el presente cede a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basle, Switzerland

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, No. Serial 60/618.174, presentada el 13 de octubre de 2004, llamada

PIRAZOLOBENZODIAZEPINAS 7,8-DISUSTITUIDAS

por Jin-Jun Liu, Giacomo Pizzolato, Yi Ren, Kshitij Chhabilbhai Thakkar, Peter Michael Wovkulich, Zhuming Zhang y Kin-Chun Luke

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud, No. Serial 60/618.174, como prioridad; y respecto de la invención y de todas las solicitudes de patente, nacionales y extranjeras, sobre dicha invención, un traspaso de todo derecho, título e interés en ello, para todo el mundo, a favor del Cedente fue ejecutado el 13 de octubre de 2004 por Jin-Jun Liu, Giacomo Pizzolato, Yi Ren, Kshitij Chhabilbhai Thakkar, Peter Michael Wovkulich y Zhuming Zhang y un traspaso

229

de todo derecho, título e interés en ello, para todo el mundo, a favor del Cedente fue ejecutado el 3 de noviembre de 2004 por Kin-Chun Luk.

El presente traspaso es para, pero no se limita a, los siguientes países y es por una contraprestación buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, EE.UU., Venezuela.

El Cedente por el presente cede al Cesionario el derecho para presentar las solicitudes de patente correspondientes en todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquier solicitud(es) de patente de los EE.UU. anterior cedida por el Cedente en este Traspaso. El Cedente acuerda ejecutar cualquier traspaso y escritos adicionales así como desempeñar cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar todos los derechos del presente Traspaso.

Nutley, New Jersey, EE.UU.

Fecha: 10 de noviembre de 2004

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

Por: (firma: ilegible)

George W. Johnston

Vicepresidente

PATENTE

REEL: 015646 FRAME: 0192

255

RECONOCIMIENTO

Estados Unidos de América)
Estado de New Jersey)
Condado de Essex)

El 10 de noviembre de 2004, ante mí, compareció personalmente George W. Johnston quien sé que es la persona descrita en el Traspaso anterior, quien reconoció que él/ella ejecuto el Traspaso anterior en nombre de Hoffmann-La Roche Inc., y que él/ella está facultada para ejecutar el Traspaso anterior y para traspasar los derechos otorgados bajo el presente.

Bettyann Hedemus
Notario Público de New Jersey
La Comisión Expira el 9/25/2007

(firma: ilegible)
Sello seco notarial.

REGISTRADO: 02/02/2005

PATENTE

REEL: 015646 FRAME: 0193

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 12 de abril de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINISTERIO DE JUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

256

⑦

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by W. Montgomery3. acting in the capacity of Certifying Officer4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-ninth of July, 20057. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State8. No. 05026724-7

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

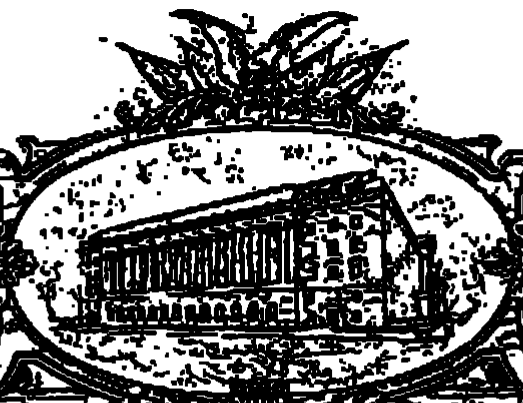
John C. Hampton

John C. Hampton

258

257

A 110723



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

July 22, 2005

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
February 2, 2005.**

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**

W. Montgomery
W. MONTGOMERY
Certifying Officer



259

258

FEB. 2. 2005 8:31AM

ROCHE PATENT LAW

NO. 2075 P. 2

Form PTO-1585
Page 1 of 2

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
Patent and Trademark Office

RECORDATION FORM COVER SHEET

PATENTS ONLY

CASE 22552 US

To the Director of the United States Patent and Trademark Office: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party(ies):

Hoffmann-La Roche Inc.

2. Name and address of receiving party(ies):

Name: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Internal Address: A 80733 COMPANY

Additional name(s) of conveying party(ies) attached? Yes ☒ No

3. Nature of conveyance:

☒ Assignment ☐ Merger
☐ Security Agreement ☐ Change of Name
☐ Other

Street Address: 124 (MIDLAND) STANBURY
CH-4070

Country: BASEL, SWITZERLAND

Execution Date: November 10, 2004

Additional name(s) & address(es) attached:
Yes ☐ No ☒

4. Application number(s) or patent number(s):

If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:

A. Patent Application No. (s)

B. Patent No. (s)

USPW 60/618,174

FILED: October 13, 2004

Additional numbers attached? Yes ☒ No

700150856

PATENT
REEL: 015546 FRAME: 0190

261

Page 2 of 2

5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed:

Name: GEORGE W. JOHNSON

Internal Address:

ROCHE-IA ROCHE INC.

PATENT LAW DEPARTMENT

Street address: 340 KINGSTON AVENUE

City: ROSELAND State: NJ Zip: 07110

6. Total number of applications and patents involved: ONE

7. Total fee (37 CFR 3.41).... \$ 40.00

☒ Authorized to be charged to deposit account

☒ Authorized any deficiencies to be charged to deposit account

8. Deposit account number:

08-2523

DO NOT USE THIS SPACE

D. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

KIMBERLY J. PRICE
Name of Person Signing

Kimberly J. Price
Signature

JANUARY 21, 2005
Date

CONTACT: Bethann Sedman
TELEPHONE: (973) 238-4383
FAX: (973) 238-2364

Total number of pages including cover sheet, attachments and documents: 4

144441

PATENT
REEL: 016846 FRAME: 0191

260

ASSIGNMENT

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignor), a corporation of the State of New Jersey, United States of America, having its principal place of business at Nutley, New Jersey, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Serial No. 60/618,174, filed on October 13, 2004, entitled

7,8-DISUBSTITUTED PYRAZOLOBENZODIAZEPINES

by Jin-Jun Liu, Giacomo Pizzolato, Yi Ren, Kshitij Chhabilbhai Thakkar, Peter Michael Wovkulich, Zhuming Zhang and Kin-Chun Luk

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claims this application, Serial No. 60/618,174, as priority; and in respect of which invention and all such patent applications, domestic and foreign, on said invention, an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on October 13, 2004 by Jin-Jun Liu, Giacomo Pizzolato, Yi Ren, Kshitij Chhabilbhai Thakkar, Peter Michael Wovkulich and Zhuming Zhang and an assignment of all right, title and interest therein, for the whole world, in favor of Assignor was executed on November 3, 2004 by Kin-Chun Luk.

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Nutley, New Jersey, U.S.A.
Date: November 10, 2004

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

By: 
George W. Johnston
Vice President

PATENT

REEL: 015846 FRAME: 0192

261

FEB. 2. 2005 8:32AM

ROCHE PATENT LAW

NO. 2075 P. 5

261

ACKNOWLEDGMENT

United States of America)
State of New Jersey)
County of Essex)

On November 10, 2004, before me personally appeared George W. Johnson to me known to be the person described in the foregoing Assignment, who acknowledged that (s)he executed the foregoing Assignment on behalf of Hoffmann-La Roche Inc., and that (s)he is empowered to execute the foregoing Assignment and to convey the rights granted thereunder.

Frederick F. Friedman

FREDERICK FRIEDMAN
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 07/20/07



4506

RECORDED: 02/02/2005

PATENT
REEL: 015546 FRAME: 0193

263



Nº. 07-039087-00000-0000

Fecha: 2007-04-19 16:30:27 Día: 2025 ALEGREACION
Tm. 11 PATENTEYS Eje: 379 PASADONALIS
Act 411 PRESENTACION Folio: 263

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

262

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒ [X]

MODELO DE UTILIDAD ☐ []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ [X] 1 ✓
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ [X] 1 ✓
- ♦ Descripción de la invención ☒ [X] 1 ✓
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes ☒ [X] 1 ✓
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ [X] 2 ✓

CÓMPLETA ☒ [X]

INCOMPLETA ☐ []

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐ []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐ []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐ []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐ []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado ☐ []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐ []

COMPLETA ☐ []

INCOMPLETA ☐ []

Audrey M. Neiva Cortes
Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

263

~~Folio 106~~

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2020
Bogotá D.C.,

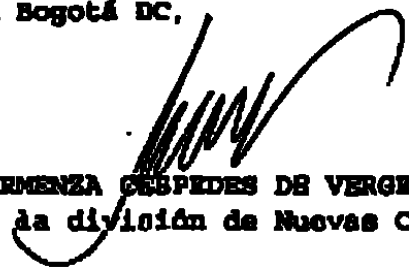
Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	7 39097
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/010653
	Fecha inicio fase nacional	13/05/2007
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	3496
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

06 AGO. 2007


ALIX CARMONA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall