

**DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO**

N.º 98.902

REQUERENTE: PFIZER INC.. norte-americana. industrial.
235 East 42nd Street. New York. N.Y. 10017.
Estados Unidos da América do Norte

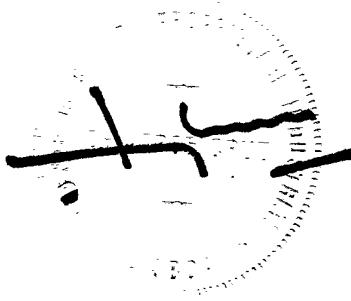
EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE
DIAZEPINA UTEIS COMO AGENTES TERAPEUTICOS"

INVENTORES: Kelvin Cooper. Michael Jonathan Fray

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4º da Convenção de Paris
de 20 de Março de 1883.

Reino Unido. 11 de Setembro 1990. No.9019833.4

98. 902



PFIZER INC.

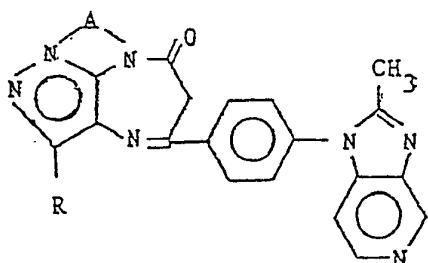
"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE DERIVADOS DE DIAZEPINA ÚTEIS COMO AGENTES TERAPÊUTICOS"

=====

MEMÓRIA DESCRIPTIVA

Resumo

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de antagonistas do factor de activação de plaquetas da fórmula (I):

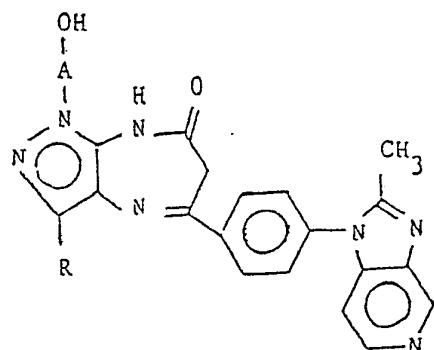


(I)

em que A representa $-(CH_2)_n-$, em que n representa um número entre 2 e 5, ou $-CH_2CH=CHCH_2-$, e R representa H ou um grupo seleccionado entre alquilo com 1 a 6 átomos de C, hidroximetilo, (alcoxi

com 1 a 4 átomos de C) metilo, cicloalquilo com 3 a 7 átomos de C, piridilo, tienilo, fenilo não substituído e fenilo substituído com um número de substituintes entre um e três, seleccionados, independentemente uns dos outros, entre halo, alquilo com 1 a 4 átomos de C, alcoxi com 1 a 4 átomos de C e $-CF_3$, ou dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

O referido processo consiste em se ciclizar um composto da fórmula (II):



(II)

em que A e R têm os mesmos significados que na fórmula I e, se necessário, se formar um seu sal.

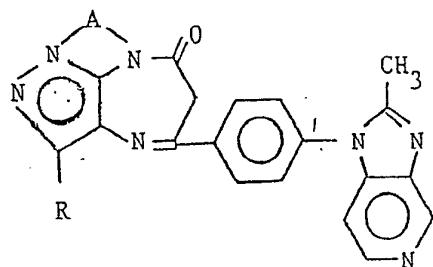
O presente invento diz respeito a derivados de diazepina que são potentes antagonistas activos, quando administrados por via oral, do factor de activação de plaquetas e, como tal, úteis para o tratamento de estados alérgicos e inflamatórios tais como a asma e a artrite, respectivamente.

O factor de activação de plaquetas (FAP), 1-O-alquil-2-acetil-sn-gliceril-3-fosforilcolina é um éter fosfolípido cuja estrutura foi elucidada pela primeira vez em 1979. É produzido e libertado por e interage com diversas células pró-inflamatórias, plaquetas e com os rins. Além de uma potente actividade de agregação de plaquetas, o FAP exibe um amplo espectro de actividades biológicas elicitadas quer directamente quer mediante a libertação de outros poderosos mediadores tais como o tromboxano A₂ ou os leucotrienes. In vitro o FAP estimula o movimento e a agregação de neutrófilos e a libertação por parte destes de enzimas danificadoras de tecidos e de radicais oxigénio. Estas actividades contribuem para acções do FAP in vivo consistentes com o seu desempenho de um papel significativo nas reacções alérgicas e inflamatórias. Assim, demonstrou-se que o FAP administrado intradermicamente induz uma reacção inflamatória, a que está associada dor, uma acumulação de células inflamatórias e uma permeabilidade vascular acrescida, comparáveis à reacção cutânea alérgica subsequente à exposição a um agente alergénio. de modo semelhante, tanto a broncoconstrição aguda como as reacções inflamatórias crónicas elicitadas por agentes alergénios nos ataques de asma podem ser mimadas através da administração intratraqueal de FAP. Em conformidade, os agentes que antagonizam as acções do FAP e, consequentemente, também evitam a libertação de mediadores pelo FAP são clinicamente úteis no tratamento de diversos estados alérgicos e inflamatórios tais como a asma e a artrite, respectivamente.

Além das propriedades atrás referidas, pensa-se que o FAP está envolvido em diversos outros estados clínicos. Assim, no choque circulatório, caracterizado por uma hipotensão sistémica, uma hipertensão pulmonar e uma permeabilidade vascular pulmonar acrescida, estes sintomas podem ser mimados mediante a infusão de FAP. Este facto, acoplado com provas de que os níveis de FAP na circulação sanguínea são aumentados através de infusão de endotoxinas, indica ser o FAP o mediador principal em determinadas formas de choque. A infusão intravenosa de FAP em doses compreendidas entre $20 \text{ pmol kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$, em ratos tem como resultado a formação de extensas erosões hemorrágicas da mucosa gástrica. Consequentemente, o FAP é o mais potente ulcerogénio gástrico descrito até à data cuja libertação endógena pode estar subjacente a ou contribuir para determinadas formas de ulceração gástrica. A psoríase é uma doença inflamatória e proliferativa caracterizada por lesões cutâneas. O FAP é pró-inflamatório e foi já isolado em escamas isoladas de pacientes que sofriam de psoríase, o que indica desempenhar o FAP um papel importante na psoríase. Finalmente, aumentam os dados que demonstram desempenhar o FAP um papel patofisiológico potencial em doenças cardiovasculares. Assim, estudos recentes sobre pacientes que sofriam de angina de peito mostraram que o FAP é libertado no decurso do movimento cardíaco e que, nos porcos, a injecção intracoronária do FAP induz uma diminuição prolongada do fluxo sanguíneo nas coronárias enquanto que nos corações dos porquinhos da Índia o FAP induz "shunting" regional e isquemia. Também se demonstrou que o FAP iniciava a formação de trombos numa preparação de artérias mesentérica tanto quando era administrado exogenamente como quando era libertado endogenamente. Mais recentemente, mostrou-se que o FAP desempenhava um papel importante na isquemia cerebral induzida em modelos animais de ataque.

Consequentemente, os compostos de acordo com o presente invento, em virtude da sua capacidade para antagonizar as acções do FAP, são úteis para o tratamento de qualquer um dos estados clínicos atrás mencionados.

O presente invento diz respeito a um processo para a preparação de compostos da fórmula I,



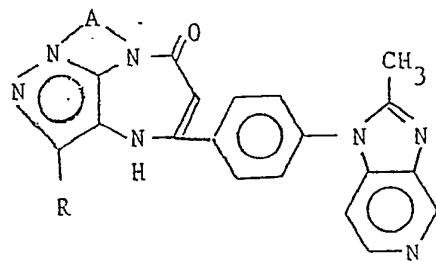
(I)

em que A representa $-(\text{CH}_2)_n-$, em que n representa um número entre 2 e 5, ou $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, e R representa H ou um grupo seleccionado entre alquilo com 1 a 6 átomos de C, hidroximetilo, (alcoxi com 1 a 4 átomos de C) metilo, cicloalquilo com 3 a 7 átomos de C, piridilo, tienilo, fenilo não substituído e fenilo substituído com um número de substituintes entre um e três, seleccionados, independentemente uns dos outros, entre halo, alquilo com 1 a 4 átomos de C, alcoxi com 1 a 4 átomos de C e $-\text{CF}_3$, ou dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

No âmbito do presente invento o termo "halo" designa flúor, cloro, bromo ou iodo. Os grupos alquilo e alcoxi com 3 ou mais átomos de carbono podem ter cadeia linear ou ramificada.

São exemplos de R os grupos metilo, fenilo e ciclohexilo. Os compostos preferidos são a 4-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)fenil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2,3-ij]pirazolo[3,4-b][1,4]diazepin-6-ona em que n representa 2 e R representa fenilo, a 2-ciclo-hexil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-4-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)fenil]pirazolo[4,3,2-fg][1,3]diazepino[1,2-a][1,4]diazepin-6-ona em que n representa 4 e R representa ciclohexilo e a 2-metil-4-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)fenil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2,3-ij]pirazolo[3,4-b][1,4]diazepin-6-ona em que n representa 2 e R representa metilo.

Deve ter-se em conta que os compostos da fórmula I podem ser representados pela fórmula alternativa Ia que é tautomérica em relação à fórmula I:



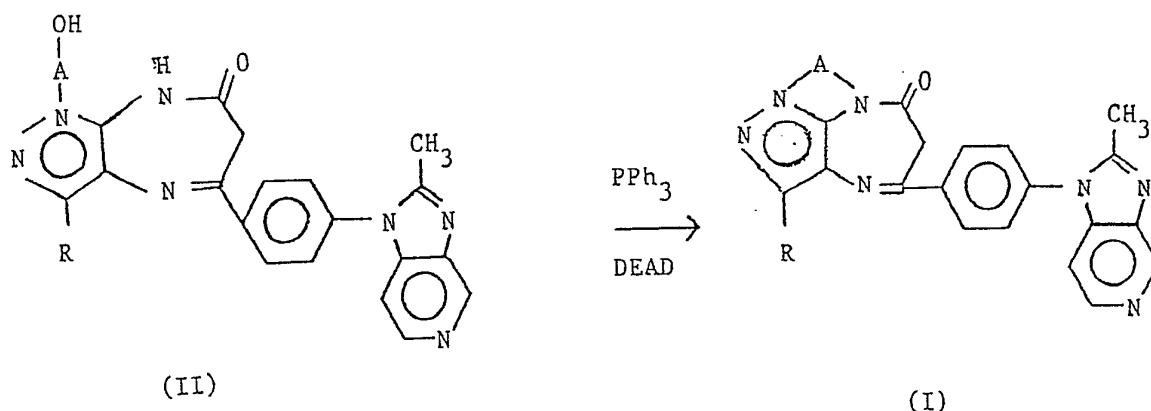
(Ia)

Estes compostos e os sais destes compostos podem existir como tautômeros individuais ou sob a forma de misturas tautoméricas que podem ser separadas mediante métodos físicos tais como a cristalização fraccionada ou a cromatografia. O presente invento diz respeito a todos os tautômeros quer estejam separados quer não.

Os compostos em que R inclui uma cadeia hidrocarboneto ramificada com 4 ou mais átomos de carbono podem conter um centro quirálico e, consequentemente, existir sob a forma de um par de isómeros que podem ser separados mediante métodos convencionais. O presente invento inclui todos estes enantiômeros quer estejam separados quer não.

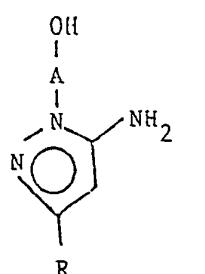
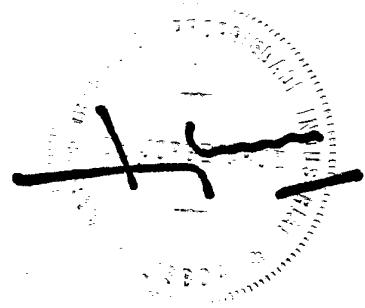
Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos da fórmula I são todos os sais obtidos a partir de ácidos que dão origem a sais de adição não tóxicos, por exemplo o hidrocloreto, o hidrobrometo, o sulfato ou bi-sulfato, o fosfato ou fosfato ácido, o acetato, o citrato, o fumarato, o gluconato, o lactato, o maleato, o succinato, o tartrato, o metano-sulfonato e o dimetano-sulfonato, o benzeno-sulfonato e o p-tolueno-sulfonato.

Os compostos da fórmula I podem em geral ser preparados de acordo com o seguinte esquema de síntese:

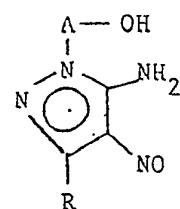
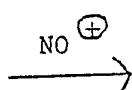


Nesta síntese faz-se reagir o composto da fórmula II com trifenilfosfina e dietilazodicarboxilato (DEAD) num solvente tal como tetrahidrofurano. Depois de removido o solvente o produto pode ser isolado mediante cromatografia.

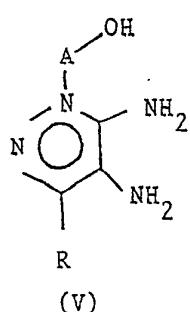
Os compostos da fórmula II podem ser preparados do seguinte modo:



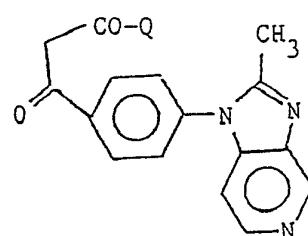
(III)



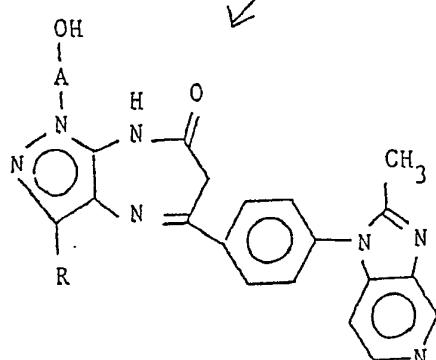
(IV)



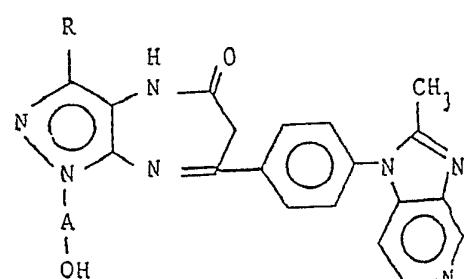
(V)



(VI)



(II)



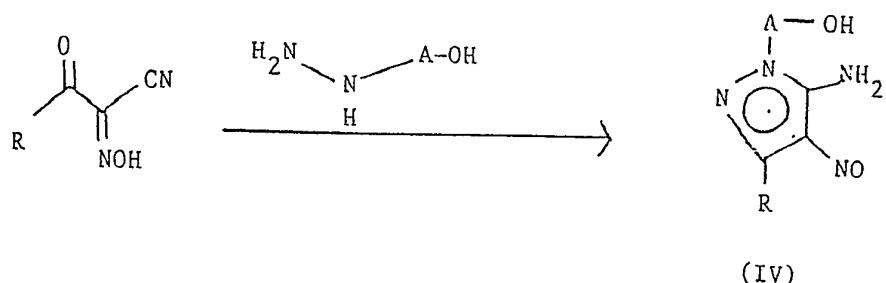
(IIIA)

em que Q representa um grupo dissociado tal como alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono.

Nesta síntese faz-se reagir o aminopirazole III com um nitrito, por exemplo com o nitrito de sódio, na presença de ácido acético de modo a obter-se o nitropirazole IV que é depois reduzido com hidrogénio, em geral na presença de um catalisador tal como paládio-sobre-carbono, de modo a obter-se o diaminopirazole V.

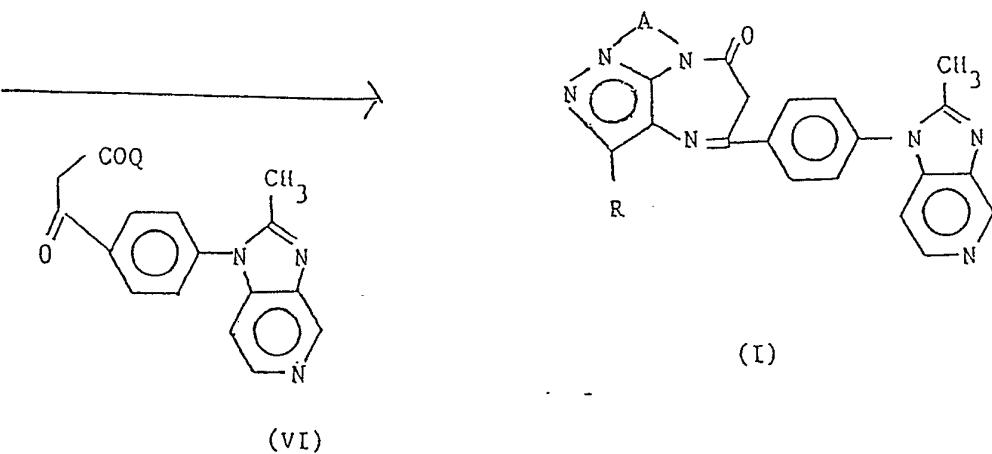
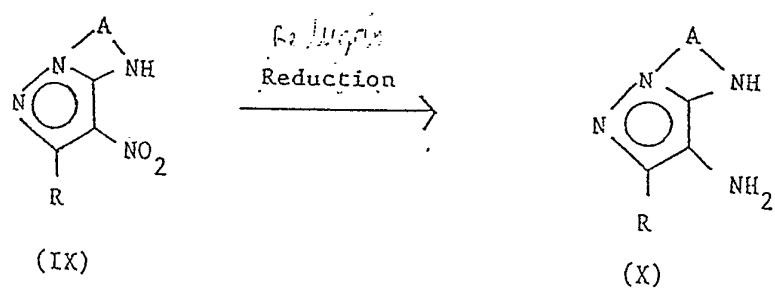
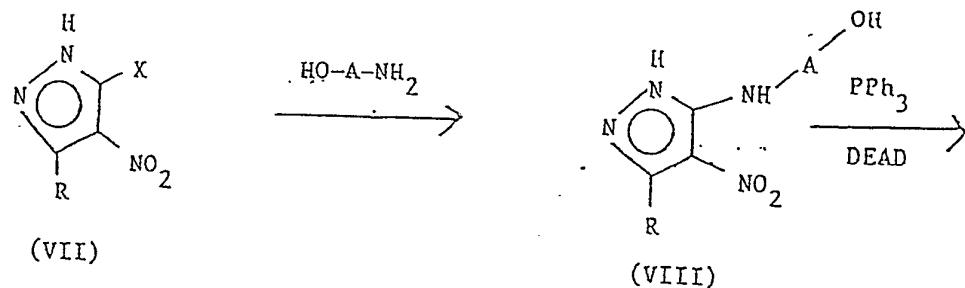
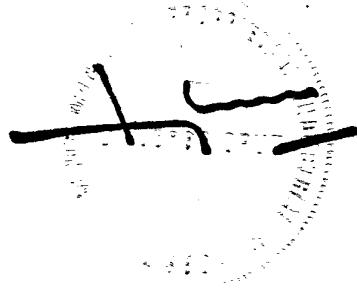
Em seguida o diaminopirazole é obrigado a reagir com o composto VI, por exemplo na presença de gel de sílica e de um solvente adequado tal como tolueno, a fim de obter-se o composto da fórmula II. Neste método também é produzida uma proporção do composto IIIA. Alternativamente, o diaminopirazole é obrigado a reagir com o composto VI na presença de uma quantidade catalítica de cloreto de zinco em etanol, de preferência à temperatura de refluxo, mantida durante 24 horas. A solução arrefecida é depois tratada com hidreto de sódio à temperatura ambiente a fim de obter-se o composto II. Os compostos II e IIIA podem ser separados por métodos físicos tais como a cromatografia.

Numa variante desta síntese o composto IV é preparado pelo seguinte método:



Neste método faz-se reagir o derivado de 2-hidroximino acetonitrilo apropriado com o hidrazino álcool apropriado, em geral mediante o aquecimento na presença de um solvente adequado tal como o etanol.

Alternativamente podem preparar-se os compostos da fórmula I de acordo com o seguinte esquema de síntese:



em que X representa cloro, bromo ou iodo e Q representa um grupo dissociado tal como alcoxi com 1 a 4 átomos de carbono. Nesta síntese faz-se reagir o halonitropirazole VII com o amino-álcool apropriado, por exemplo numa autoclave e num solvente tal como etanol, de modo a obter-se o composto VIII que é depois ciclizado mediante o tratamento com trifenilfosfina e azodicarboxilato de dietilo. Este composto pode ser depois reduzido, por exemplo mediante o tratamento com níquel Raney, a fim de se obter o derivado de amino X que se faz reagir em seguida com o ceto-éster VI, de preferência na presença do catalisador cloreto de zinco, e depois se submete a tratamento com uma base, tal como hidreto de sódio, de modo a obter-se o composto da fórmula I. Este composto pode ser separado de outros produtos obtidos na reacção mediante cromatografia.

A actividade dos compostos de acordo com o presente invento manifesta-se através da sua capacidade para inibir a actividade de agregação de plaquetas do FAP in vitro. O teste é realizado do seguinte modo:

Retiram-se amostras de sangue de um coelho ou de um ser humano e introduzem-se em 0,1 vol de tampão etilenodiamina di-sódica ácido tetra-acético e centrifugam-se as amostras durante 15 minutos de modo a obter-se um plasma rico em plaquetas. O plasma é novamente centrifugado de modo a obter-se um grão de plaquetas que é lavado com uma solução tampão (KH_2PO_4 4 mM, Na_2HPO_4 6 mM, NaCl 100 mM, glucose a 0,1% e albumina de soro bovino a 0,1%, pH 7,25) e finalmente novamente suspendido em solução tampão de modo a que a concentração resultante seja de 2×10^8 plaquetas/ml. Uma amostra é pré-incubada durante dois minutos a 37°C num agregómetro Paton, sob agitação, quer apenas em conjunto com o veículo quer em conjunto com o veículo e o composto particular que está a ser testado. Adiciona-se o FAP

numa concentração suficiente para maximizar a reacção de agregação na ausência do composto a ser testado (10^{-8} a 10^{-9} molar). A agregação das plaquetas é determinada a partir do aumento da transmissão de luz por parte da solução. A experiência é repetida na presença do composto do teste em diferentes concentrações e a concentração do composto que reduz a reacção para 50% do seu valor máximo é registada como o valor CI_{50} .

A actividade dos compostos da fórmula I também pode ser demonstrada in vivo através da sua capacidade para proteger ratinhos contra o efeito letal de uma injecção de FAP. Uma mistura de FAP (50 µg/kg) e de DL-propanolol (5 mg/kg) em cloreto de sódio a 0,9% p/v é injectada (0,2 ml) na veia caudal dos ratinhos. Os compostos sob teste ou são injectados na veia caudal imediatamente antes da injecção de FAP/propanolol ou são administrados compulsivamente por via oral duas horas antes. Os compostos são testados em dosagens diferentes em grupos de cinco ratinhos e a dose que reduz a mortalidade para 50% é registada como o valor PD_{50} .

Quando a finalidade é terapêutica, os compostos da fórmula I serão geralmente administrados em mistura com um suporte farmacêutico seleccionado em função da via de administração pretendida e da prática farmacêutica convencional. Por exemplo, podem ser administrados oralmente sob a forma de comprimidos contendo excipientes tais como amido ou lactose ou sob a forma de cápsulas ou óvulos, quer isoladamente quer em mistura com excipientes, ou ainda sob a forma de elixires ou suspensões contendo agentes aromatizantes ou corantes.

Podem ser injectados por via parentérica, por exemplo intravenosa, intramuscular ou subcutânea. No caso da administração por via parentérica, a formulação preferida dos compostos de

acordo com o presente invento consiste numa solução aquosa estéril que pode conter outras substâncias, por exemplo sais ou glucose em quantidades suficientes para que a solução seja isotónica em relação ao sangue.

No caso da administração ser a seres humanos no tratamento curativo ou profilático de estados brônquicos alérgicos e da artrite, as dosagens do composto administradas por via oral estarão geralmente compreendidas entre 2 e 1000 mg diários no caso de um paciente adulto médio (70 kg). Assim, no caso de um paciente adulto típico, cada comprimido ou cápsula conterá uma quantidade de composto activo compreendida entre 1 e 500 mg e um veículo ou suporte farmaceuticamente aceitáveis. As doses de composto administradas por via intravenosa estarão tipicamente compreendidas entre 1 e 10 mg por cada dose, consoante o requerido. no caso do tratamento de estados hiper-reactivos brônquicos e alérgicos, a inalação por intermédio de um nebulizador ou aerosol pode constituir a via de administração do medicamento preferida. Neste caso as doses estarão compreendidas entre 0,1 e 50 mg por cada dose, consoante o necessário. Na prática o clínico determinará a dose que será mais adequada para cada paciente, dose essa que será função da idade, do peso e da reacção do paciente em causa. As doses atrás referidas são exemplificativas do caso médio podendo evidentemente ocorrer situações que exigem a administração de doses superiores ou inferiores às máximas e às mínimas indicadas, respectivamente, sendo estas situações abrangidas pelo âmbito do presente invento.

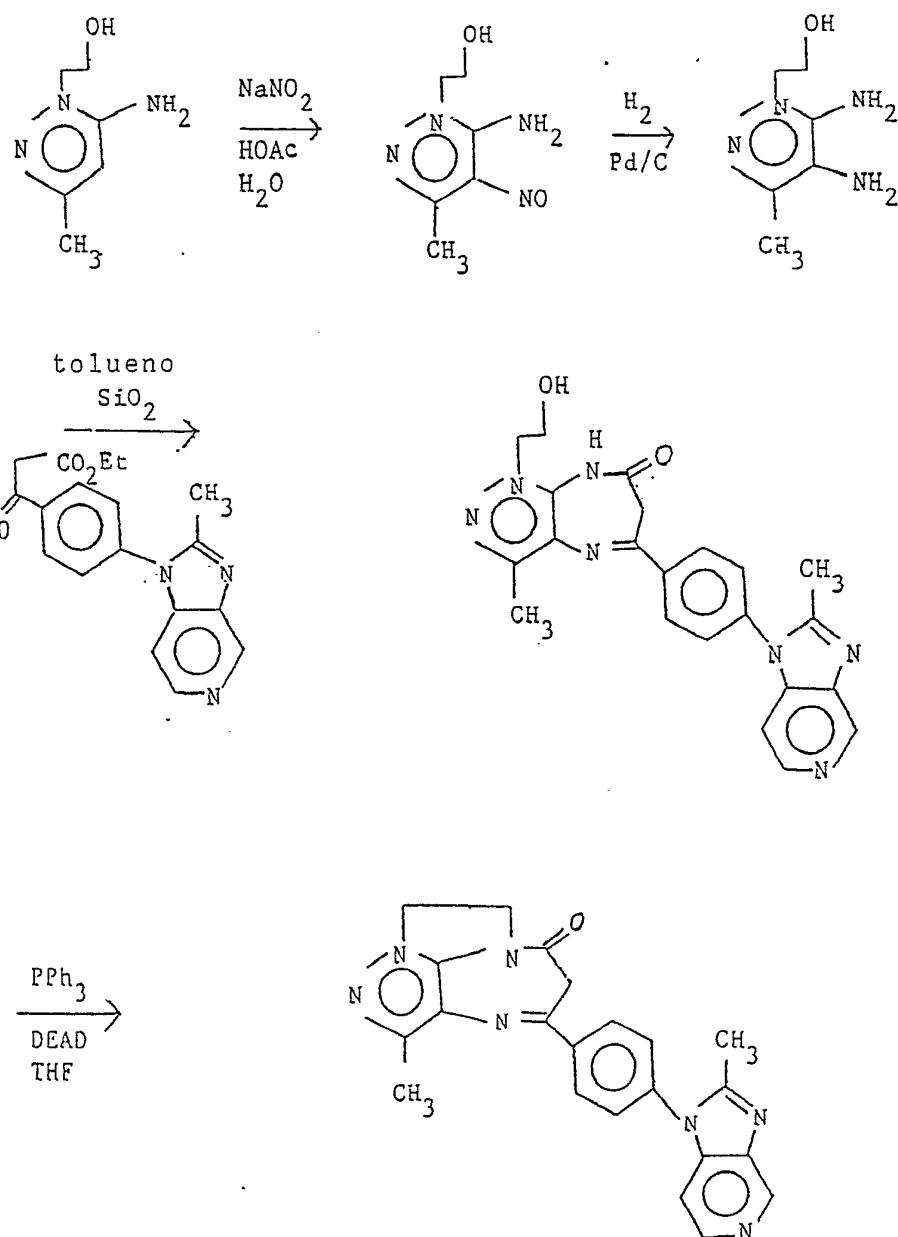
Consequentemente e num outro aspecto, o presente invento diz respeito a uma composição farmacêutica constituída por um composto da fórmula I ou por um seu sal farmaceuticamente aceitável e por um diluente ou um suporte farmaceuticamente aceitáveis.

O presente invento também diz respeito a um composto da fórmula I ou a um seu sal farmaceuticamente aceitável útil como medicamento, em particular no tratamento de estados alérgicos e inflamatórios em seres humanos.

A preparação dos compostos de acordo com o presente invento é melhor ilustrada através dos seguintes Exemplos.

EXEMPLO I

2-Metil-4-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2,3-ij]pirazolo[3,4-b][1,4]-diazepin-6-ona



(a) Uma solução de nitrito de sódio (800 mg, 11,6 mmol) em água (4 ml) foi adicionada gota a gota, no decurso de 30 minutos, a uma solução de 5-amino-1-(2-hidroxietil)-3-metilpirazole (1,41 g, 10 mmol) (Bull. Soc. Chim. Fr., 1975, p. 255) em ácido acético glacial (14 ml) e água (10 ml) sob arrefecimento com gelo. A mistura foi agitada a 0°C durante uma hora e o precipitado vermelho que se formou foi retirado por filtração e secado sob vácuo, obtendo-se o 5-amino-1-(2-hidroxietil)-3-metil-4-nitrosopirazole (1,2 g, 71%).

^1H RMN (300 MHz, dmso-d_6): $\delta = 2,51$ (3H, s), 3,30 (2H, s largo), 3,62 (2H, t, $J=4$ Hz), 3,85 (2H, y, $J=4$ Hz) p.p.m.

(b) Uma solução de 5-amino-1-(2-hidroxietil)-3-metil-4-nitrosopirazole (902 mg, 5,3 mmol) em etanol/diclorometano 1:1 (80 ml) foi hidrogenada sobre paládio-sobre-carbono a 10% (100 mg) a 20 p.s.i. e a 20°C durante duas horas. O catalisador foi retirado mediante filtração com o auxílio de um filtro Arbocel e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, obtendo-se o 4,5-diamino-1-(2-hidroxietil)-3-metilpirazole (800 mg, 97%) sob a forma de uma goma castanha.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,15$ (3H, s), 2,25 (4H, s largo), 3,96 (2H, m), 4,03 (2H, m) p.p.m.

(c) Uma mistura de 4,5-diamino-1-(2-hidroxietil)-3-metilpirazole (800 mg, 5,12 mmol), de 4'-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)benzoilacetato de etilo (1,60 g, 5,6 mmol), de gel de sílica (40-60 μ , 0,5 g) e de tolueno (25 ml) foi aquecida até à temperatura de refluxo e mantida a essa temperatura durante 16 horas. O tolueno foi removido sob pressão reduzida e o produto foi extraído para dentro de metanol/diclorometano 1:3 (200 ml). Os solventes foram removidos sob

pressão reduzida e o resíduo foi purificado mediante cromatografia "flash" (eluição com um gradiente de (acetato de etilo)/metanol/dietilamina). As fracções que continham o produto com $R_f=0,17$ ((acetato de etilo)/metanol 3:1) foram combinadas e concentradas e o resíduo obtido foi recristalizado a partir de metanol, obtendo-se a 1-(2-hidroxietil)-3-metil-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)fenil]-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[3,4-b][1,4]diazepin-7-ona (480 mg, 23%) sob a forma de um sólido amarelo, p.f.=238-240°C.

Análise percentual:

Encontrado	C 61,56; H 5,37; N 22,88
$C_{22}H_{21}N_7O_2 \cdot 3/4H_2O$ requer	C 61,58; H 5,28; N 22,85

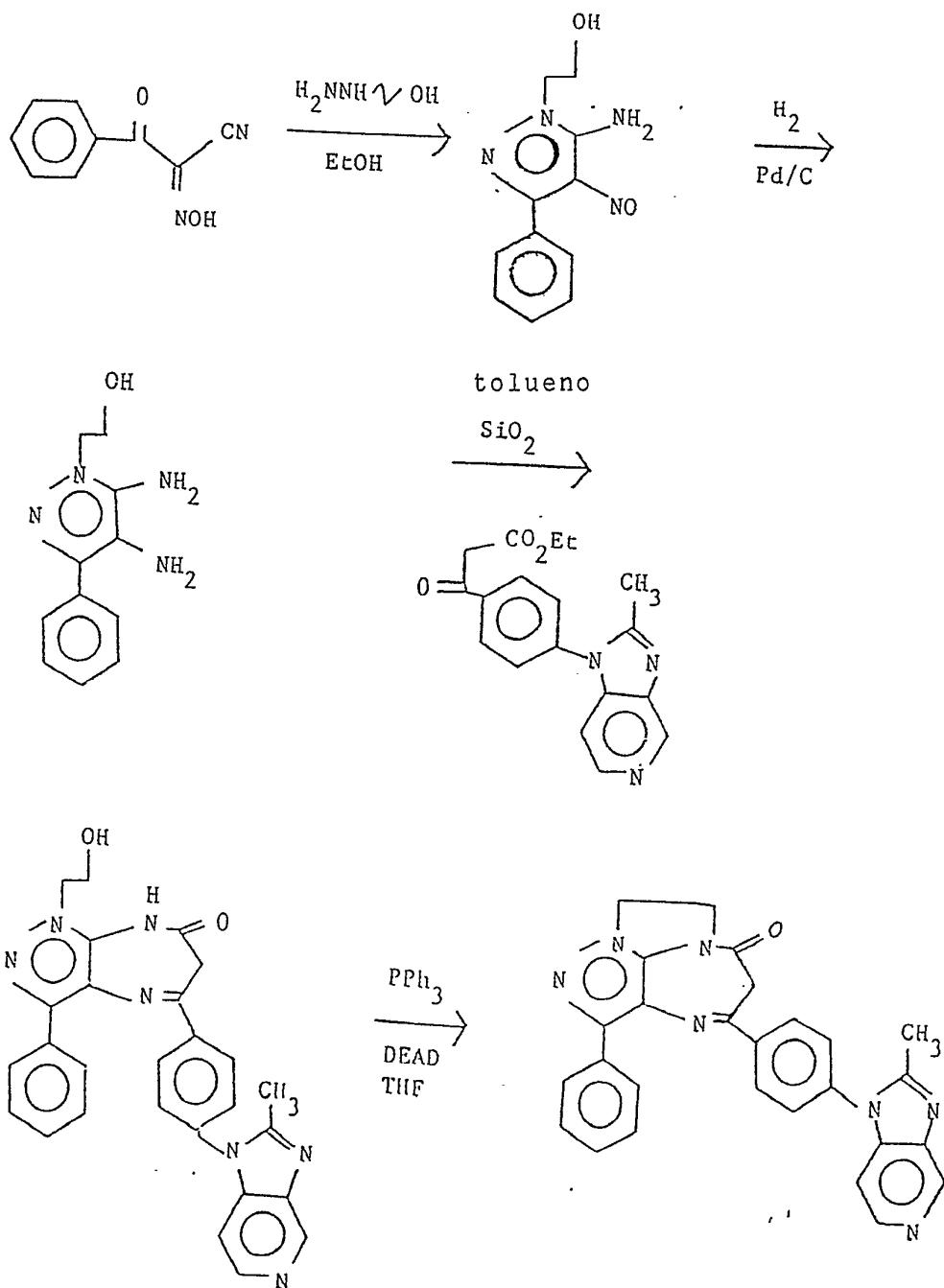
(d) Uma mistura de 1-(2-hidroxietil)-3-metil-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)fenil]-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[3,4-b][1,4]diazepin-7-ona (510 mg, 1,23 mmol), de trifenilfosfina (386 mg, 1,47 mmol) e de azodicarboxilato de dietilo (257 mg, 1,47 mmol) em tetrahidrofurano anidro (25 ml) foi agitada à temperatura ambiente sob uma atmosfera de azoto durante 16 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado mediante cromatografia "flash" usando como eluente (acetato de etilo)/metanol/dietilamina 94:3:3. O produto em epígrafe foi isolado sob a forma de um sólido branco (60 mg, 12%), p.f.=282-284°C (a partir de metanol).

Análise percentual:

Encontrado	C 66,33; H 4,88; N 24,54
$C_{22}H_{19}N_7O$ requer	C 66,49; H 4,82; N 24,67

EXEMPLO 2

4-[4-(2-Metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)fenil]-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2,3-ij]pirazolo[3,4-b][1,4]-diazepin-6-ona



(a) Adicionou-se 2-hidroxietilhidrazina (760 mg, 10 mmol) a uma solução de 2-hidroxi-imino-benzoilacetônitrilo (1,74 g, 10 mmol) (patente alemã nº 2 722 416, 1978) em etanol (15 ml) e a solução resultante foi aquecida até à temperatura de refluxo e mantida a essa temperatura durante 16 horas. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida até o volume se reduzir a cerca de 5 ml e o produto sólido vermelho resultante foi retirado por filtração e lavado com metanol (10 ml), obtendo-se o 5-amino-1-(2-hidroxietil)-4-nitroso-3-fenilpirazole (740 mg, 32%), p.f.=193-197°C.

Análise percentual:

Encontrado	C 56,88; H 5,17; N 23,90
$C_{11}H_{21}N_4O_2$ requer	C 56,89; H 5,21; N 24,12

(b) Pelo método do Exemplo 1(b), reduziu-se o 5-amino-1-(2-hidroxietil)-4-nitroso-3-fenilpirazole obtendo-se o 4,5-di-amino-1-(2-hidroxietil)-3-fenilpirazole (rendimento de 98%) sob a forma de um sólido tampão.

1H RMN (d_6): $\delta = 3,40$ (2H, s largo), 3,65 (2H, m), 3,92 (2H, t, J=5 Hz), 4,58 (2H, s), 4,92 (1H, t, J=4 Hz), 7,17 (1H, t, J=5 Hz), 7,31 (2H, t, J=5 Hz), 7,82 (2H, d, J=5 Hz) p.p.m.

(c) Pelo método do Exemplo 1(c), condensou-se o 4,5-diamino-1--(2-hidroxietil)-3-fenilpirazole com 4'-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)benzoilacetato de etilo de modo a obter-se a 1-(2-hidroxietil)-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)-fenil]-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[3,4-b][1,4]diazepin-7-ona (rendimento de 39%), p.f.=185-190°C (a partir de metanol).

Análise percentual:

Encontrado	C 65,29; H 4,90; N 19,53
$C_{27}H_{23}N_7O_2 \cdot H_2O$ requer	C 65,42; H 5,08; N 19,78

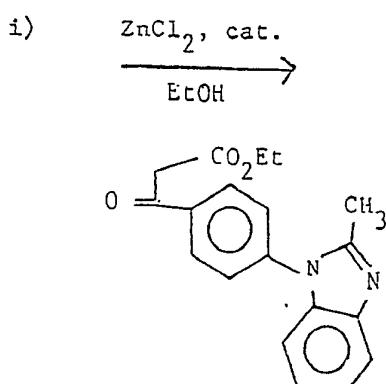
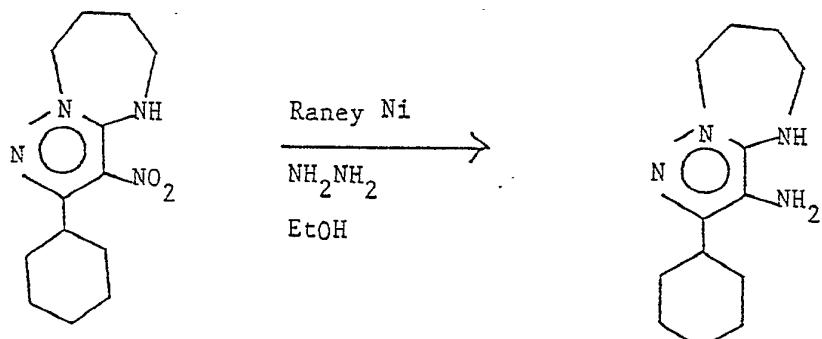
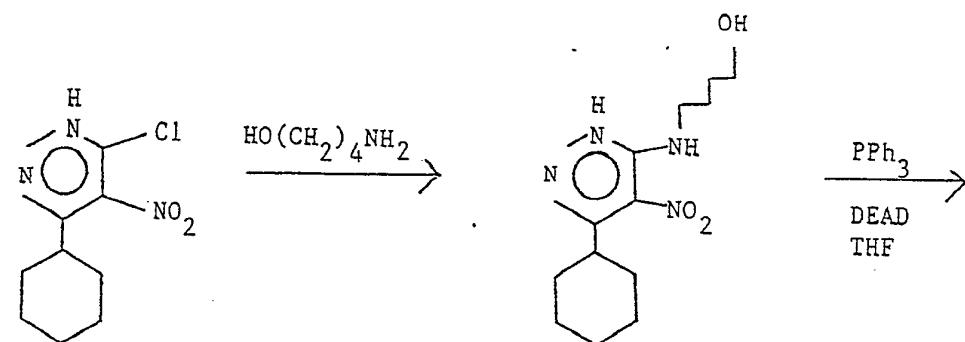
(d) Pelo método do Exemplo 1(d), tratou-se a 1-(2-hidroxietil)-5-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)-fenil]-3-fenil-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[3,4-b][1,4]diazepin-7-ona com trifenilfosfina e azodicarboxilato de dietilo em tetrahidrofurano anidro de modo a obter-se o composto em epígrafe, p.f.=277°C (a partir de metanol).

Análise percentual:

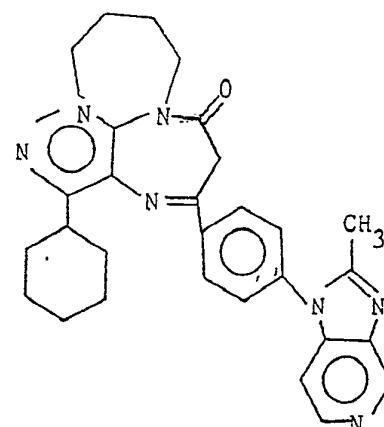
Encontrado	C 69,75; H 4,44; N 21,06
$C_{27}H_{21}N_7 \cdot 1/4H_2O$ requer	C 69,88; H 4,66; N 21,13

EXEMPLO 3

2-Ciclohexil-5,6,7,8,9,10-hexahidro-4-[4-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)fenil]pirazolo[4,3,2-fg][1,3]diazepino[1,2-a][1,4]diazepin-6-ona



ii) NaH



(a) 5-Cloro-3-ciclohexil-4-nitro-1H-pirazole (pátente nos E.U.A nº 4 025 530, 1977) (3,44 g, 15 mmol) e 4-aminobutan-1-ol (6,90 ml, 75 mmol) foram dissolvidos em etanol e depois aquecidos numa autoclave a 100°C durante 8 horas. A mistura foi arrefecida, foi-lhe adicionado gel de sílica (10 g, 60-200 μ) e o etanol foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi aplicado sobre uma coluna de cromatografia (gel de sílica 40-60 μ) e o produto foi eluído com um gradiente de (acetato de etilo)/metanol. O produto, 3-ciclohexil-5-(4-hidroxibutilamino)-4-nitro-1H-pirazole, foi obtido sob a forma de um sólido amarelo, 2,17 g (51%), p.f. 192°C (a partir de (acetato de etilo)/hexano).

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,2-2,1$ (14H, complexo), 3,30 (1H, m), 3,50 (2H, m), 3,85 (2H, t, $J=6$ Hz), 6,84 (1H, s largo).

(b) Uma mistura de 3-ciclohexil-5-(4-hidroxibutilamino)-4-nitro-1H-pirazole (2,17 g, 7,7 mmol), de azodicarboxilato de dietilo (1,70 ml, 10,8 mmol) e de trifenilfosfina (2,85 g, 10,8 mmol) em tetrahidrofurano anidro (50 ml) foi agitada sob azoto à temperatura ambiente durante 2 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado mediante cromatografia "flash" (eluição com um gradiante de hexano/(acetato de etilo). O produto 2-ciclohexil-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[2,3-a][1,3]diazepina foi obtido sob a forma de um sólido amarelo 0,85 g (42%), p.f. 147-149°C.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3r): $\delta=1,10-2,00$ (14H, m), 3,10 (1H, m), 3,20 (2H, m), 4,05 (2H, m), 7,15 (1H, s largo).

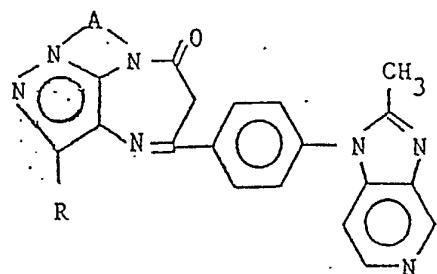
(c) Uma mistura de 2-ciclohexil-3-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-4-H-pirazolo[2,3-a]diazepina (0,66 g, 2,5 mmol), de hidrato de hidrazina (1 ml) e de níquel Raney (200 mg) em etanol (20 ml) foi aquecida a 50° sob uma atmosfera de azoto durante 2 horas. A mistura foi arrefecida e filtrada através de um filtro Arbocel sob uma atmosfera de azoto. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida até dar origem a uma goma castanha instável que foi imediatamente dissolvida em etanol fresco (20 ml). Adicionou-se 4'-(2-metilimidazo[4,5-c]pirid-1-il)benzoilacetato de etilo (840 mg, 2,6 mmol) e cloreto de zinco anidro (136 mg, 1,0 mmol) e a mistura foi aquecida até à temperatura de refluxo sob uma atmosfera de azoto e assim mantida durante 17 horas. A mistura foi em seguida arrefecida, adicionou-se-lhe hidreto de sódio (217 mg, dispersão a 60% em óleo, 5,4 mmol) e a mistura foi agitada durante 3 horas à temperatura ambiente. O etanol foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em diclorometano (150 ml), lavado com solução salina (30 ml) e secado ($MgSO_4$). A solução em diclorometano foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado mediante cromatografia "flash" (eluição com um gradiente de diclorometano/metanol), obtendo-se o composto em epígrafe sob a forma de um sólido branco, 806 mg (65%), p.f.=206-207°C (a partir de diclorometano/metanol).

Análise percentual:

Encontrado	C 68,63; H 6,24; N 18,76
$C_{29}H_{31}N_7O \cdot 3/4H_2O$ requer	C 68,69; H 6,46; N 19,33

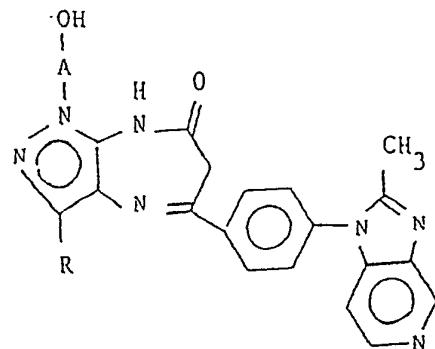
REIVINDICAÇÕES

1^a. - Processo para a preparação de um composto da fórmula I,



(I)

em que A representa $-(CH_2)_n-$, em que n representa um número entre 2 e 5, ou $-CH_2CH=CHCH_2-$, e R representa H ou um grupo seleccionado entre alquilo com 1 a 6 átomos de C, hidroximetilo, (alcoxi com 1 a 4 átomos de C)metilo, cicloalquilo com 3 a 7 átomos de C, piridilo, tienilo, fenilo não substituído e fenilo substituído com um número de substituintes entre um e três, seleccionados, independentemente uns dos outros, entre halo, alquilo com 1 a 4 átomos de C, alcoxi com 1 a 4 átomos de C e $-CF_3$, ou dos seus sais farmaceuticamente aceitáveis, caracterizado por se ciclizar um composto da fórmula II,

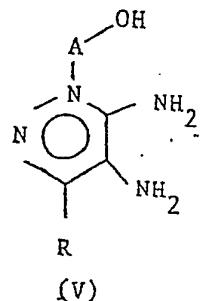


(II)

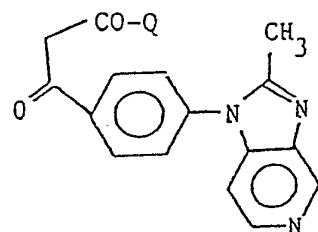
em que A e R têm os mesmos significados que na fórmula I e, se necessário, se formar um seu sal.

2ª. - Processo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por o composto da fórmula II ser ciclizado mediante a reacção com trifenilfosfina e dietilazodicarboxilato.

3ª. - Processo de acordo com uma das reivindicações 1 ou 2, caracterizado por o composto da fórmula II ser obtido mediante a reacção entre os compostos V e VI,



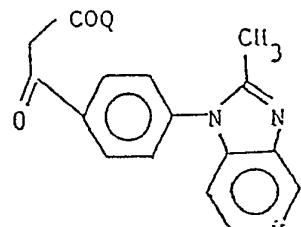
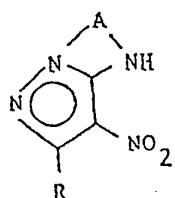
(V)



(VI)

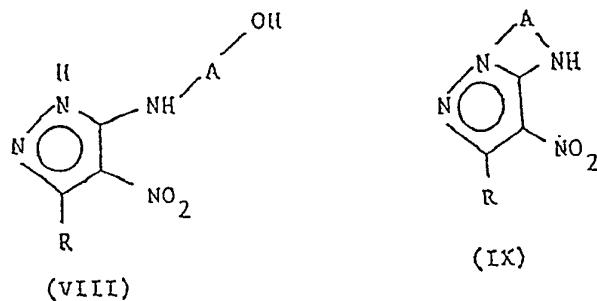
em que A e R têm o mesmo significado que na fórmula I e Q representa um grupo separável.

4ª. - Processo para a preparação de um composto da fórmula I de acordo com a reivindicação 1, ou de um seu sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado por se deixar reagir um com o outro os compostos X e VI,



em que A e R têm os mesmos significados que na fórmula I e Q representa um grupo separável e, se necessário, se formar um seu sal.

5ª. - Processo de acordo com a reivindicação 4 caracterizado por se ciclizar um composto da fórmula VIII de modo a obter-se um composto da fórmula IX,



em que R e A têm os mesmos significados que na fórmula I, e se reduzir o composto da fórmula IX.

6^a. - Processo para a preparação de uma composição farmacêutica, caracterizado por se misturar um composto de acordo com a reivindicação 1 com um suporte ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

Lisboa, 9 de Setembro de 1991

J. PEREIRA DA CRUZ
Agente Oficial da Propriedade Industrial
RUA VICTOR CORDON, 10-A 3.^a
1200 LISBOA