

31 NUMERO 457.105	DATOS DE PRIORIDAD 32 FECHA 10-1-1983	33 PAIS USA	A1	19 PATENTE DE INVENCIÓN
			21 NUMERO DE SOLICITUD 544.184	
			22 FECHA DE PRESENTACION 14-6-85	

71 SOLICITANTES) CIBA-GEIGY AG DOMICILIO Klybeckstrasse 41, 4002 Basilea, Suiza	NACIONALIDAD Suiza
--	-----------------------

72 INVENTORIES)  
 Dr. Naokata Yokoyama.

73 TITULARIES)

11 N.º DE PUBLICACION	48 FECHA DE PUBLICACION	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA 528.750
-----------------------	-------------------------	---

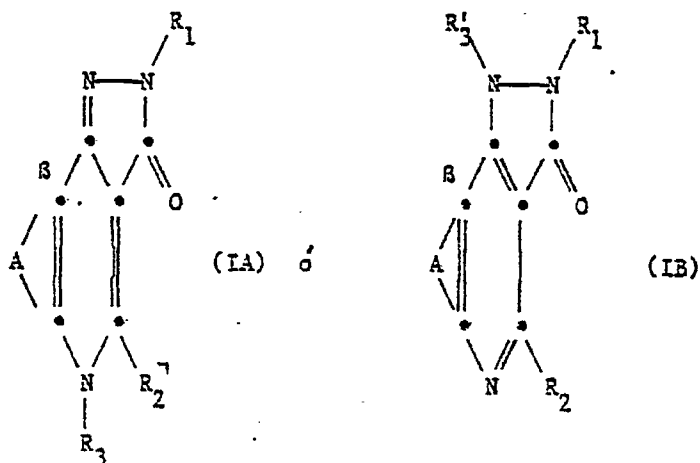
61 Int. Cl.  
 C07D471/04//A61K31/44 (C07D471/04, 221:00, 231:00)

64 TITULO Procedimiento para la obtención de pira- zolo/3,4-d7-piridin-3-onas /E7-2-sustitui- das, heterocíclicamente condensadas.	GRAFICO
---	---------

67 RESUMEN

ANULADO  
 RECHAZADA LA SOLICITUD  
 POR LA COMISION DE  
 PATENTES

La invención se refiere a nuevas pirazolo[3,4-d]piridin-3-onas [b]-2-sustituidas, heterocíclicamente condensadas, de fórmulas IA ó IB



5

donde A significa un resto divalente de 3 miembros como complemento de un anillo heterocíclico insaturado, de 5 miembros, condensado, que contiene azufre, oxígeno ó un átomo de nitrógeno de amina insustituído ó sustituido por alquilo inferior, y donde los átomos de carbono en el resto mencionado están insustituídos ó uno de ellos está sustituido por alquilo inferior, carbo-alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo; ó A

10

representa un resto divalente, de 3 miembros, como complemento de un anillo heterocíclico insaturado, de 5 miembros, condensado, que contiene 2 átomos de nitrógeno, que están separados entre sí por un átomo de carbono, siendo uno un nitrógeno de amina en caso dado sustituido por alquilo inferior y el otro un nitrógeno de imino, y donde el átomo de carbono está insustituído ó sustituido por alquilo inferior, fenilo ó

15

aquel fenilo que, a su vez, está monosustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo; ó A representa un resto divalente de 3 miembros como complemento de

20

representa un resto divalente de 3 miembros como complemento de

un anillo heterocíclico, insaturado, de 5 miembros, condensado, que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno ó de azufre, y donde el átomo de carbono en el resto mencionado está insustituido ó sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo; ó A representa un resto divalente de 4 miembros como complemento de un anillo heterocíclico insaturado, de 6 miembros, condensado, que contiene un átomo de hidrógeno, no estando el átomo de nitrógeno enlazado directamente con el átomo  $\beta$ -carbono del sistema de anillo, y donde los átomos de carbono en el resto mencionado están insustituidos ó sustituidos por 1 hasta 3 radicales del grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo; ó A representa un resto divalente de 4 miembros como complemento de un anillo heterocíclico insaturado, de 6 miembros, condensado, que contiene 2 átomos de nitrógeno, y donde los átomos de carbono en el resto mencionado están insustituidos ó sustituidos por 1 ó 2 radicales del grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo;  $R_1$  significa fenilo que, en caso dado, está sustituido por uno ó dos restos del grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo; ó  $R_1$  significa un resto heterocíclico insaturado, de 5 miembros, que contiene un heteroátomo del grupo azufre, oxígeno y nitrógeno de amino, en caso dado sustituido por alquilo inferior, ó el resto mencionado contiene dos heteroátomos, compuesto, por una parte, de un nitrógeno de imino y, por otra parte, de un nitrógeno de amino, en caso dado sustituido por alquilo inferior, azufre u oxígeno; ó  $R_1$  representa un resto heterocíclico de 6 miembros, insaturado, que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno; ó  $R_1$  significa un resto heterocíclico insaturado, de 5 miembros, unido por benzocondensa-

ción bicíclica, que contiene uno heteroátomo del grupo azufre, oxígeno y nitrógeno de amina, en caso dado sustituido por alquilo inferior; ó  $R_1$  significa un reste heterocíclico insaturado de 5 miembros, unido por benzo-condensación bicíclica, que contiene 2 heteroátomos que, por una parte, se componen de un nitrógeno de imino y, por otra parte, de un nitrógeno de amina, en caso dado sustituido por alquilo inferior, oxígeno ó azufre; ó  $R_1$  significa un reste heterocíclico insaturado, de 6 miembros, unido por benzo-condensación bicíclica, que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno; ó  $R_1$  significa cada uno de los restos heterocíclicos mencionados que están sustituidos en los átomos de carbono por alcoxi inferior, alquilo inferior ó halógeno;  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_3'$ , independientes entre sí, significan hidrógeno ó alquilo inferior; sus tautómeros y sales de éstas, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables; a procedimientos para su obtención, a los preparados farmacéuticos que contienen estos compuestos y a su aplicación terapéutica.

Tienen preferencia los compuestos de fórmula (IA) ó (IB), donde A junto con los 2 átomos de carbono con los cuales está enlazado representa un anillo heterocíclico insaturado, condensado, del grupo (a) tieno, furo y pirrolo, en caso dado sustituido por N-alquilo inferior, donde los átomos de carbono en cada uno de estos anillos está insustituido ó uno de ellos está sustituido por alquilo inferior, carbo-alcoxi (inferior), halógeno ó trifluormetilo; (b) imidazo, en caso dado sustituido por N-alquilo inferior, donde el átomo de carbono en el mencionado anillo está en caso dado sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo; (c) tiazolo, oxazolo, isoxazolo, 2,3-, 3,4- ó 4,3-piridilo y piridazino, donde los átomos de carbono que forman estos

anillos están insustituídos ó uno ó dos de ellos están sustituidos por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno;

(d) pirimido y pirazino, donde los átomos de carbono en estos anillos están insustituídos ó uno de ellos está sustituido per alquilo inferior ó alcoxi inferior;  $R_1$  significa fenilo, en caso dado mono- ó disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluorometilo; ó  $R_1$  significa un resto heterocíclico aromático del grupo piridilo, quinolilo, isoquinolilo, pirimidilo y tiazolilo, ó cada uno de los restos heterocíclicos mencionados que están mono- ó disustituidos por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno; y  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_3'$ , independientes entre sí, significan hidrógeno ó alquilo inferior; ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables.

Los mencionados compuestos de fórmulas IA ó IB son, por lo tanto (tiene, furo, pirrolo, imidazo, tiazolo, oxazolo, isoxazolo, pirido, piridazino, pirimido ó pirazino)-pirazolo- $[2,3-d]$ piridin-3-onas  $R_1$ -sustituídas como arriba definido.

Compuestos especialmente preferentes son los mencionados compuestos de las fórmulas IA ó IB, donde A tiene el significado arriba indicado;  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_3'$  significan hidrógeno y a) donde  $R_1$  significa fenilo, en caso dado monosustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno; b) donde  $R_1$  significa 2-piridilo, 5-(metil, metoxi ó cloro)-2-piridilo, 3-piridilo, 6-(metil ó metoxi)-3-piridilo ó 4-piridilo; c) donde  $R_1$  significa 3-pirimidilo, 5-(metil, metoxi ó cloro)-2-pirimidilo, 4-pirimidilo ó 5-pirimidilo; d) donde  $R_1$  significa tiazolilo ó 5-(metil, metoxi ó cloro)-2-tiazolilo;

e) donde  $R_1$  significa 2-quinolilo, 3-quinolilo ó 7-cloro-4-quinolilo; y

f) donde  $R_1$  significa 1-isoquinolilo;

los tautómeros de los mismos, ó las sales, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables de los mismos.

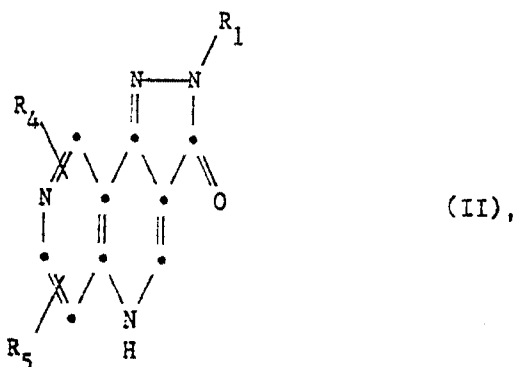
Una forma de realización especial de la invención se refiere a las pirido-pirazolo/3,4-d/piridin-3-onas (especialmente pirazolo/4,3-c/1,6/1,7 ó 1,8-naftiridin-3-onas) y se representan por los compuestos de fórmula IA ó IB, donde A junto con los dos átomos de carbono con los cuales está enlazada significa 2,3-, 3,4- ó 4,3-pirido (preferentemente 3,4- ó 4,3-piridio) unidos por condensación, ó a cada uno de los anillos pirido mencionados que están mono- ó disustituidos por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno, y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R'_3$  tienen los significados arriba indicados; las sales de los mismos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables.

Otra forma de realización de la invención se refiere a las tieno-pirazolo/3,4-d/piridin-3-onas y se representa por los compuestos de fórmulas IA y IB donde A junto con los dos átomos de carbono a los cuales está enlazada, representa 2,3- ó 3,2-tieno unido por condensación, y donde los átomos de carbono en el mencionado anillo tieno están insustituidos, ó uno de los mismos está sustituido por alquilo inferior, carbo(inferior)-alcoxi, halógeno ó trifluormetilo, y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R'_3$  tienen los significados arriba indicados; ó las sales de los mismos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables.

Otra forma de realización de la invención se refiere a las imidazo-pirazolo/3,4-d/piridin-3-onas y se representan por compuestos de las fórmulas IA y IB, donde A junto con los dos átomos de carbono con los cuales está enlazada representa

5,4-imidazo en caso dado sustituido por N-alquilo inferior, unido por condensación, y los átomos de carbono en el mencionado anillo 5,4-imidazo están en caso dado sustituidos por alquilo inferior, fenilo ó fenilo monosustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluorometilo, y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_3'$  tienen los significados arriba indicados; ó las sales de las mismas, especialmente las sales farmacéuticamente útiles.

Compuestos especialmente preferentes son las pirazolo[4,3-c][1,6]naftiridin-3(5H)-onas mencionadas de fórmula II



donde  $R_1$  significa fenilo en caso dado mono- ó disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluorometilo; ó  $R_1$  significa un resto heterocíclico aromático del grupo piridilo, quinolilo, isoquinolilo, pirimidilo ó tiazolilo, ó uno de estos restos mencionados que está mono- ó disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno;  $R_4$  y  $R_5$ , independientes entre sí, significan hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno; ó los tautómeros de las mismas ó las sales de éstas, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables.

Tienen especial preferencia los compuestos de fórmula II

a) donde  $R_1$  es fenilo, en caso dado monosustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno,  $R_4$  es hidrógeno, metoxi,

metilo, fluor ó cloro,  $R_5$  es hidrógeno; ó los tautómeros de los mismos, ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables;

5

b) donde  $R_1$  significa 2-piridilo, 5-(metilo, metoxi ó cloro)-2-piridilo, 3-piridilo, 6-(metilo ó metoxi)-3-piridilo ó 4-piridilo;  $R_4$  es hidrógeno, metilo, metoxi, fluor ó cloro;  $R_5$  es hidrógeno; ó los tautómeros de los mismos; ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables;

10

c) donde  $R_1$  significa 2-pirimidilo, 5-(metil, metoxi ó cloro)-2-pirimidilo, 4-pirimidilo ó 5-pirimidilo;  $R_4$  es hidrógeno, metoxi, metilo, fluor ó cloro;  $R_5$  es hidrógeno; ó los tautómeros de los mismos; ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables;

15

d) donde  $R_1$  significa 2-tiazolilo ó 5-(metil, metoxi ó cloro)-2-tiazolilo;  $R_4$  es hidrógeno, metoxi, metilo, fluor ó cloro;  $R_5$  es hidrógeno; ó los tautómeros de los mismos, ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables;

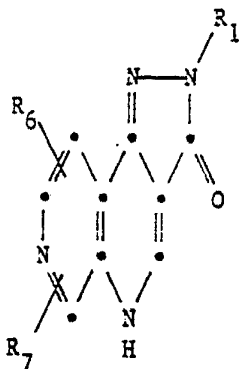
20

e) donde  $R_1$  es 2-quinolilo, 3-quinolilo ó 7-cloro-4-quinolilo;  $R_4$  es hidrógeno, metilo, fluor ó cloro,  $R_5$  es hidrógeno; ó los tautómeros de los mismos, ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables; y

25

f) donde  $R_1$  es 1-isoquinolilo;  $R_4$  es hidrógeno, metoxi, metilo, fluor ó cloro;  $R_5$  es hidrógeno; ó los tautómeros de los mismos; ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables.

Igualmente tienen preferencia las pirazolo[4,3-c]-[1,7]-naftiridin-3-onas de la fórmula III



(III),

5 donde R<sub>1</sub> significa fenilo, en caso dado mono- ó disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo; ó R<sub>1</sub> significa un resto heterocíclico aromático del grupo piridilo, quinolilo, isoquinolilo, pirimidilo y tiazolilo, ó uno de los restos mencionados que está mono- ó disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno; R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> independientes entre sí significan hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno; ó los tautómeros de las mismas ó las sales de éstas, especialmente las sales farmacéu-  
10 ticamente utilizables.

Tienen preferencia muy especial los compuestos de fórmula III

15 a) donde R<sub>1</sub> significa fenilo, en caso dado monosustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno; R<sub>6</sub> significa hidrógeno, metoxi, metilo, fluor ó cloro; R<sub>7</sub> significa hidrógeno; ó los tautómeros de los mismos, ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables;

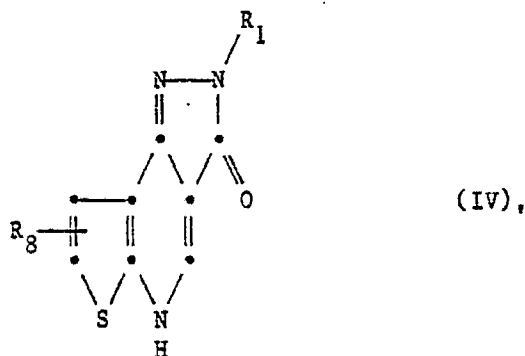
20 b) donde R<sub>1</sub> significa 2-piridilo, 5-(metil, metoxi ó cloro)-2-piridilo, 3-piridilo, 6-(metil ó metoxi)-3-piridilo ó 4-piridilo; R<sub>6</sub> significa hidrógeno, metilo, metoxi, fluor ó cloro; R<sub>7</sub> significa hidrógeno; ó los tautómeros de los mismos, ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables;

25 c) donde R<sub>1</sub> significa 2-pirimidilo, 5-(metil, metoxi ó cloro)-

2-pirimidilo, 4-pirimidilo ó 5-pirimidilo;  $R_6$  significa hidrógeno, metoxi, metilo, fluor ó cloro;  $R_7$  significa hidrógeno; ó los tautómeros de los mismos, ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables; y

5 d) donde  $R_1$  significa 2-tiazolilo ó 5-(metil, metoxi ó cloro)-2-tiazolilo;  $R_6$  significa hidrógeno, metoxi, metilo, fluor ó cloro;  $R_7$  significa hidrógeno; ó los tautómeros de los mismos, ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables.

10 Igualmente tienen preferencia las tieno[2,3-b]pirazolo[3,4-d]-piridin-3-onas de la fórmula IV



15 donde  $R_1$  significa fenilo, en caso dado mono- ó disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo, ó un resto heterocíclico aromático del grupo piridilo, quinolilo, isequinolilo, pirimidilo y tiazolilo, ó uno de los restos heterocíclicos mencionados que está mono- ó disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno;  $R_8$  significa hidrógeno, alquilo inferior, carbo-(inferior)-alcoxi, halógeno ó trifluormetilo; ó los tautómeros de los mismos, ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables.

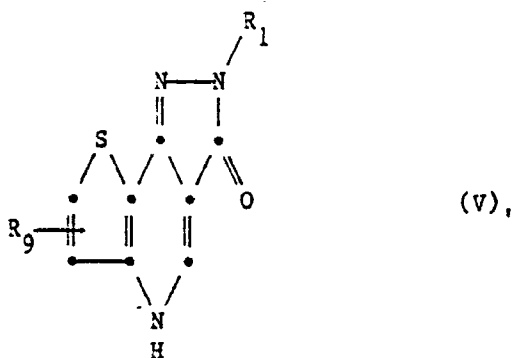
20 Tienen especial preferencia los compuestos de fórmula IV

a) donde  $R_1$  significa fenilo, en caso dado monosustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno; ó los tautómeros de los mismos, ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables;

5 b) donde  $R_1$  significa 2-piridilo, 5-(metil, metoxi ó cloro)-2-piridilo, 3-piridilo, 6-(metil ó metoxi)-3-piridilo ó 4-piridilo;  $R_2$  es hidrógeno ó halógeno; ó los tautómeros de los mismos, ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables; y

10 c) donde  $R_1$  es 2-tiazolilo ó 5-(metil, metoxi ó cloro)-2-tiazolilo;  $R_2$  es hidrógeno ó halógeno; ó los tautómeros de los mismos, ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables.

15 Igualmente tienen preferencia las tieno/3,2-b/7pirazolo/3;4-d/7piridin-3-onas de la fórmula V



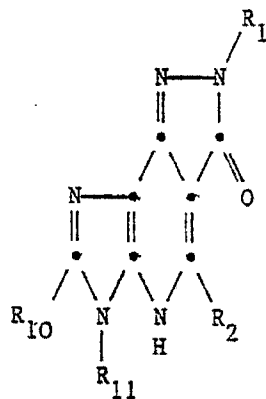
20 donde  $R_1$  significa fenilo, en caso dado mono- ó disustituido por alquilo inferior, alcoxi, halógeno ó trifluormetilo; ó un resto heterocíclico aromático del grupo piridilo, quinolilo, isoquinolilo, pirimidilo ó tiazolilo, ó uno de los restos heterocíclicos mencionados que está mono- ó disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno;  $R_2$  significa hidrógeno, alquilo inferior, carbo-(inferior)-alcoxi, halógeno ó trifluormetilo; ó los tautómeros de los mismos, ó las sales

de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables.

Tienen especial preferencia los compuestos de fórmula V

- 5 a) donde  $R_1$  significa fenilo, en caso dado monosustituído por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno;  $R_2$  es hidrógeno ó halógeno; ó los tautómeros de los mismos; ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables; y
- 10 b) donde  $R_1$  significa 2-piridilo, 5-(metil, metoxi ó cloro)-2-piridilo, 3-piridilo, 6-(metil ó metoxi)-3-piridilo ó 4-piridilo;  $R_2$  es hidrógeno ó halógeno; ó los tautómeros de los mismos; ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables.

15 Igualmente tienen preferencia las imidazo/4,5-b/pirazolo/3,4-d/7-piridin-3-onas de fórmula VI



(VI),

- 20 donde  $R_1$  significa fenilo, en caso dado mono- ó disustituído por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluorometilo; ó un resto heterocíclico aromático del grupo piridilo, quinolilo, isoquinolilo, pirimidilo y tiazolilo, ó uno de los mencionados restos heterocíclicos que está sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno;  $R_2$  es hidrógeno ó alquilo inferior,  $R_{10}$  es hidrógeno, alquilo inferior ó fenilo, en caso dado monosustituído por alquilo inferior, alcoxi infe-

rior, halógeno ó trifluormetilo;  $R_{11}$  significa hidrógeno ó alquilo inferior, ó los tautómeros de los mismos, ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables.

Tienen especial preferencia los compuestos de fórmula VI

a) donde  $R_1$  significa fenilo, en caso dado monosustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno;  $R_2$ ,  $R_{10}$  y  $R_{11}$ , independientes entre sí, significan hidrógeno ó metilo; ó los tautómeros de los mismos, ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables; y

b) donde  $R_1$  significa 2-piridilo, 5-(metil, metoxi ó cloro)-2-piridilo, 3-piridilo, 6-(metil ó metoxi)-4-piridilo;  $R_2$ ,  $R_{10}$  y  $R_{11}$ , independientes entre sí, significan hidrógeno ó metilo, ó los tautómeros de los mismos, ó las sales de éstos, especialmente las sales farmacéuticamente utilizables.

Las definiciones generales empleadas tienen dentro del marco de la presente invención los siguientes significados:

La expresión "inferior" define en los restos ó compuestos orgánicos mencionados más arriba ó a continuación aquellos con como máximo 7, preferentemente 4, especialmente 1 ó 2 átomos de carbono.

El halógeno es preferentemente fluor ó cloro, pero también puede ser bromo ó iodo.

Un grupo alquilo inferior ó uno de aquellos en un grupo alcoxi inferior ó en otro grupo alquilado es, en primer lugar, metilo, pero también etilo, n- ó i-(propilo, butilo, pentilo, hexilo ó heptilo), por ejemplo, 2-metil-propilo ó 3-metil-butilo. El carbo-(inferior)-alcoxi representa alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, etoxi- ó metoxicarbonilo.

El piridilo es 2-, 3- ó 4-piridilo, preferentemente 3-piridilo.

El quinolilo es, preferentemente, 2-, 3- ó 4-quinolilo, especialmente 3-quinolilo.

5 El isoquinolilo es, preferentemente, 1-, 3- ó 4-isoquinolilo, especialmente 1-isoquinolilo.

El pirimidilo es 2-, 4- ó 5-pirimidilo, preferentemente 2- ó 5-pirimidilo.

El tiazolilo es, preferentemente, 2-tiazolilo.

10 Los compuestos de la invención, donde  $R_3$  y  $R'_3$  significan hidrógeno se pueden representar por una de las fórmulas estructurales tautómeras 1A ó 1B, preferentemente por la estructura 1A. Además, los mencionados compuestos 3-oxo se pueden presentar bajo determinadas condiciones también como

15 tautómeros 3-hidroxi. Todos estos tautómeros se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Los mencionados compuestos forman, especialmente en forma de los compuestos 3-hidroxi, sales con bases fuertes. Las sales son, preferentemente, las sales de metal alcalino, por ejemplo, las sales del sodio

20 ó del potasio de los compuestos 1- ó 5-insustituídos ( $R_3$  y  $R'_3 = H$ ).

Además, los compuestos de fórmula 1A ó 1B pueden formar sales de adición de ácido que son preferentemente aquellas de los ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente

25 utilizables. Tales ácidos son, por ejemplo, los ácidos minerales fuertes, tales como los hidrácidos halogenados, por ejemplo, el ácido clorhídrico ó bromhídrico, ó el ácido sulfúrico, fosfórico ó nítrico; los ácidos carboxílicos ó sulfónicos alifáticos ó aromáticos, por ejemplo, el ácido acético, propiónico,

30 succínico, glicólico, láctico, málico, tartárico, glucólico,

cítrico, maléico, fumárico, hidroximaléico, pirúrbico, fenil-  
acético, benzóico, 4-aminobenzóico, antranílico, 4-hidroxi-ben-  
zóico, salicílico, aminosalicílico, pamóico, nicotínico, metan-  
sulfónico, etansulfónico, hidroxietansulfónico, bencenosulfóni-  
co, p-toluenosulfónico, naftalensulfónico, sulfanílico, ciclo-  
hexilsulfamínico; ó el ácido ascórbico.

Los compuestos de la invención muestran valiosas  
propiedades farmacológicas, por ejemplo, efectos reguladores  
del sistema nervioso que se deben, entre otros, a la influen-  
ciación de la actividad receptora de benzodiazepina en los  
mamíferos. Los compuestos son por lo tanto útiles para el tra-  
tamiento de las enfermedades del sistema nervioso, por ejemplo,  
aquellas que responden a la influenciación de los receptores  
de benzodiazepina.

Los compuestos de la invención se unen al receptor  
de la benzodiazepina y presentan efectos ansiolíticos y/o an-  
ticonvulsivos ó presentan antagonismo contra los efectos de  
los medicamentos de benzodiazepina. Estos efectos se pueden  
demostrar por métodos de ensayo in vitro ó in vivo, preferen-  
temente en mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas ó monos, como  
objetos de ensayo. Los mencionados compuestos se les pueden  
administrar por vía enteral ó parenteral, preferentemente oral,  
ó por vía subcutánea, intravenosa ó intraperitoneal, por ejem-  
plo, mediante cápsulas duras ó en forma de suspensiones conte-  
niendo fécula ó soluciones acuosas ó suspensiones. La dosis  
empleada se puede encontrar en una zona entre aproximadamente  
0,1 y 100 mg/kg/día, preferentemente entre aproximadamente 0,1  
y 50 mg/kg/día, especialmente entre 1 y 30 mg/kg/día.

Las propiedades ligadoras del receptor de benzodiazepina indican un efecto regulador del sistema nervioso de los

nuevos compuestos mencionados. Estas propiedades se determinan en el ensayo in vitro para la ligazón del receptor, por ejemplo, como descrito en Nature 266, 732 (1977) ó Proc. Nat. Acad. Sci. USA 74, 3805 (1977). El diazepam se liga específicamente y con alta afinidad a los preparados de membrana sinaptosomal en bruto del cerebelo de la rata. Esta unión se inhibe por otros compuestos ansiolíticos. Empleando diazepam marcado con tritium se puede enjuiciar el efecto alterno de otras sustancias activas con el mencionado receptor facilmente como sigue: membranas del cerebelo de la rata se incuban a 0-5° durante 30 minutos con 2 nM de diazepam marcado con tritium y con diferentes concentraciones de las sustancias ensayadas en un medio tampón a un valor pH de 7,5. Las soluciones que contienen las sustancias ensayadas en diferentes concentraciones se obtienen diluyendo un 4,2 nM de solución base en dimetilacetamida-etanol (1:10) con 50 nM de tampón Tris-HCl del valor pH de 7,5. Las membranas que contienen los receptores con distintas cantidades del diazepam marcado con tritium se filtran en filtros de fibras de vidrio. Estos se analizan entonces en un contador de escintilación de líquido. La concentración de los compuestos de la presente invención que son necesarios para una inhibición al 50 % de la ligazón específica de 2 nM de diazepam marcado con tritium, es decir la IC<sub>50</sub> (Inhibitory Concentration) se puede calcular gráficamente.

El efecto ligador del receptor de benzodiazepina se puede determinar in vivo esencialmente como descrito en Eur. J. Pharmacol. 48, 213 (1978) y Nature 275, 551 (1978).

Los compuestos de ensayo se administran a los ratones y ratas por vía peroral ó intraperoral en un material excipiente de fécula de maiz. Después de 30 minutos se inyecta

en la vena del rabo 3H-flunitrapezan (2 mmol/kg en solución de sal fisiológica). 20 minutos después de la administración del flunitrapezan se matan los animales. Su cerebro se comprueba entonces, mediante determinación de la radioactividad en un contador de escintilación de líquido, con respecto a la ligazón del radioligante con el receptor. La disminución de la ligazón del 3H-flunitrapezan en los animales tratados con la sustancia activa (en comparación con la ligazón que se aprecia en los animales tratados solamente con el material excipiente) muestra el efecto ligador de los receptores de benzodiazepina del compuesto en ensayo.

Los efectos ansiolíticos se determinan, por ejemplo, según el procedimiento de conflicto de Cook-Davidson en el cual se emplean ratas macho de Wistar. Estas ratas se mantienen mediante dieta, pero sin ninguna limitación de la ingestión de agua, en un 80 % del peso corporal normal. Estas se entrenan para que pulsen una palanca dentro de la cámara de acondicionamiento. La cámara contiene también un goteador para líquido, una fuente de luz, un altavoz y un fondo de rejilla. Tanto la palanca como también la rejilla están conectadas a una fuente de electroschock. La cámara se encuentra en un recinto amortiguado al sonido en el que en el transcurso de procedimiento de ensayo una fuente de ruido blanco bloquea las influencias de ruido exteriores. Cada periodo de ensayo de 47 minutos se compone de dos programas alternantes. El primero es un programa de intervalo (VI) variable de 30 segundos que se repite durante 5 minutos. En este programa se cede 30 segundos de accionar la palanca por primera vez a la rata una ración de leche condensada edulcorada. La disminución de este rendimiento del accionamiento de la palanca iniciado por la sustancia activa

se considera como una indicación del deficit neurológico. Inmediatamente después del programa VI se activan simultáneamente un sonido de 1000 Hz y una señal de luz que indican la indicación del segundo programa, el así llamado programa de Fixed Ratio (FR) que dura 2 minutos. En este periodo de tiempo se administra directamente después de la decima pulsación de la palanca, simultáneamente con la ración de leche, un shock eléctrico a las patas, con lo que se forma una situación de conflicto. La intensidad del mencionado shock se encuentra entre 2,0 y 3,6 mA. Esta varia para cada animal de ensayo para ajustarla durante todo el periodo de la sesión a aproximadamente 25 hasta 100 pulsaciones de palanca dentro de este programa. El aumento de este rendimiento provocado por la sustancia activa durante el programa FR se considera como indicación del efecto ansiolítico. Este rendimiento incrementado se determina en el número más elevado de los shock en las patas sufridos durante los seis periodos de ensayo FR. Cada periodo de ensayo dura 2 minutos.

Los efectos anticonvulsivos se aprecian, por ejemplo, según el método de ensayo standard de metrazol (pentilentetrazol) y el método de ensayo de electroschock máximo para el enjuiciamiento de la actividad anticonvulsiva, por ejemplo, después de la administración oral a la rata.

Ratas macho Wistar (130-175 g) se dejan ayunar durante 18 horas antes del ensayo teniendo sin embargo acceso normal al agua.

El compuesto ensayado se administra mediante un material excipiente de fécula de maiz por incubación oral de un volumen de 10 cc/kg de peso corporal. Una hora después de la administración de los compuestos de ensayo reciben los anima-

les por vía intravenosa (en la vena caudal) una dosis de 24 mg/kg de metrazol en agua en un volumen de 2,5 cc/kg de peso corporal. Las ratas se colocan entonces en seguida en cilindros de material sintético y se observan durante los próximos 60 segundos, como mínimo 5 segundos, para apreciar los ataques clónicos. El valor  $ED_{50}$  es la dosis con la cual la mitad de los animales están protegidos contra los ataques de espasmos provocados por el metrazol durante el periodo de observación.

El antagonismo de la benzodiazepina se mide con ayuda del antagonismo con respecto al efecto anticonvulsivo de diazepam en el modelo metrazol. La diazepam (5,4 mg/kg/p.o.) y el compuesto de ensayo se administran 1 hora antes del metrazol.

En el ensayo de electroschock máximo para el enjuiciamiento de la actividad anticonvulsiva en la rata se inicia un ataque de espasmos repentino con una corriente eléctrica de 150 mA durante 0,2 segundos. La corriente se emplea a través de electrodos de cornea durante 2 horas después de la administración del compuesto de ensayo. La administración del compuesto de ensayo se realiza como más arriba descrito para el ensayo de metrazol. El valor  $ED_{50}$  es la dosis con la cual la mitad de los animales está protegida durante el periodo de observación de 5 segundos con respecto al ataque de espasmo iniciado por el electroschock.

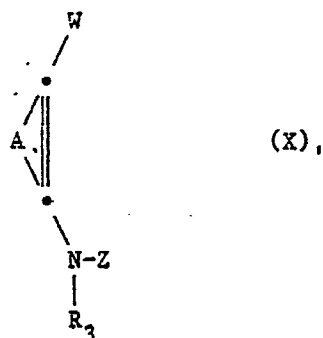
Como ejemplos de la invención sean mencionados los compuestos de los ejemplos 2, 5a y 9 que presentan un valor  $IC_{50}$  de aproximadamente 0,2 nM, 3 nM ó bien 0,9 nM en el ensayo de receptor de benzodiazepina in vitro. Además, el compuesto del ejemplo 1 inhibe la ligación de flunitrazepam in vivo en aproximadamente un 75 % en una dosis peroral de aproximada-

mente 30 mg/kg al ratón.

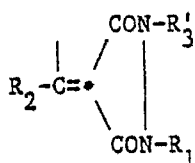
Los compuestos de la invención actúan también como antagonistas de la adenosina. Un efecto de éstos se aprecia por determinación de la inhibición de la activación de adenosina en la ciclase de adenilato en los preparados vesiculares del cerebro de las cobayas, esencialmente según J. Neurochem. 22, 1031 (1974).

Por lo tanto, los compuestos de la invención son valiosos como medios que actúan sobre el sistema nervioso, por ejemplo, como moduladores de los receptores de benzodiazepina, por ejemplo, en el tratamiento y la manipulación de perturbaciones del sistema nervioso. Tales son, por ejemplo, estados de miedo, estados convulsivos (epilepsia) y depresión en mamíferos. Los nuevos compuestos se pueden emplear, además, como productos intermedios para la obtención de otros preparados valiosos, especialmente farmacológicamente eficaces.

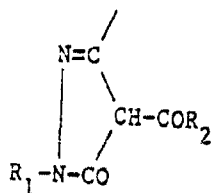
Los compuestos de la invención, esto es, los compuestos de fórmula IA ó IB y sus sales, derivados de tautómeros, se obtienen preferentemente según métodos en sí conocidos, por ejemplo, si un compuesto de fórmula X



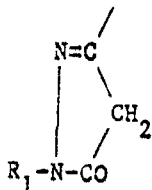
donde W y R<sub>3</sub> significan hidrógeno y Z significa



donde W significa



y Z significa hidrógeno, ó donde W significa



5 y Z significa  $\text{R}_2\text{CO}-$  ó  $\text{R}_3-\text{N}-\text{Z}$  representa isociano, A,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  tienen los significados más arriba indicados, se condensa, y, si se desea, un compuesto obtenido de la fórmula IA ó IB se transforma en otro compuesto de la presente invención, y/ó, si se desea, un compuesto obtenido de la fórmula IA ó IB se  
10 transforma en su sal ó una sal obtenida en el compuesto libre.

El cierre de anillo de los compuestos de fórmula X, donde W y  $\text{R}_3$  significan hidrógeno y Z tiene el significado arriba indicado se realiza preferentemente con agentes de condensación apróticos fuertes, tales como polifosfato de alquilo inferior, preferentemente en presencia de disolventes inertes, tales como hidrocarburos alifáticos halogenados, por ejemplo, 1,1,2,2-tetracloroetano.  
15

Los productos de partida de la fórmula X para el procedimiento se pueden obtener según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por condensación de una 1-aryl-pirazolidin-3,5-diona con ortoformato de etilo y un amino-heterociclo, tal como 4-aminopiridina.  
20

En el cierre de anillo de los compuestos de fórmula X, donde Z es hidrógeno,  $\text{R}_3$  y W tienen los significados arriba indicados se retira el agua formada ventajosamente en forma  
25

azeotrópica, preferentemente en presencia de un tamiz molecular convencional y/ó una cantidad catalítica de un ácido, por ejemplo, de ácido clorhídrico.

5 Los productos de partida de la fórmula X para el procedimiento se pueden obtener análogo al procedimiento descrito en Latvijas PSR Zinatnu Akad. Vestis. Kim. Ser. 1965 (5) 587-92 aplicado sobre 3-(o-formamidoheterociclo-pirazol-5-onas. El mencionado grupo o-formamido se hidroliza a continuación con ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico diluido.

10 La condensación de cierre de anillo de los compuestos de fórmula X, donde W tiene el significado de arriba y Z significa  $R_2CO-$  ó  $R_3-N-Z$  representa isociano se realiza preferentemente bajo condiciones básicas, por ejemplo, en presencia de los mencionados hidróxidos de metal alcalino acuoso ó aminas orgánicas terciarias, tales como trialquilo inferior-aminas.

15 Los productos de partida de la fórmula X para el procedimiento son las 1- $R_1$ -3-(o-formamidoheterociclo)-pirazol-5-onas que se pueden obtener por condensación de ésteres del ácido 2-(o-formamidoheterociclo-carbonil)-acético con  $R_1-NHNH_2$ , y, si se desea, éstos se pueden deshidratizar con haluros u oxihaluros del fósforo a los mencionados isonitrilos.

20 Los compuestos de la invención obtenidos se pueden transformar en forma en sí conocida en otros compuestos de fórmulas IA ó IB. Así, por ejemplo, los compuestos de fórmula IA ó IB, donde  $R_3$  ó  $R'_3$  significan hidrógeno, se pueden sustituir en la posición 1 con un éster capaz de reacción de un alcohol  $R_3-OH$ . Tales ésteres son, por ejemplo, los  $R_3$ -(haluros, sulfatos, sulfonatos alifáticos ó aromáticos), tales como ioduro metílico, sulfato dimetílico, mesilato metílico ó tosilato metílico. Se obtienen así los compuestos 1-sustituídos de la

25

30

fórmula IB. Aquellos de fórmula IA se obtienen en forma similar de las correspondientes sales de metal alcalino, por ejemplo, de la sal sódica. Se obtiene así un compuesto sustituido en la posición 5. Los derivados de metal empleados como productos intermedios se obtienen por metalización con agentes metal-orgánicos, por ejemplo, diisopropilamida de litio, con alcóxidos de metal alcalino, por ejemplo, metóxido sódico ó etóxido de talio-(1), ó con hidruros de metal alcalino, por ejemplo, hidruro sódico ó potásico.

Finalmente, los compuestos de la invención se pueden obtener bién en forma libre ó bién en forma de sus sales, siempre y cuando un compuesto sea adecuado para la formación de sal. Una base libre obtenida se puede transformar en la correspondiente sal de adición de ácido, preferentemente aquellos ácidos ó intercambiadores de aniones que den sales farmacéuticamente utilizables. Una sal obtenida se puede transformar en la correspondiente base libre, por ejemplo, en una base más fuerte, tal como un hidróxido metálico ó amónico, ó una sal básica se puede transformar, por ejemplo, con hidróxidos ó carbonatos de metal alcalino ó con intercambiadores de cationes. Las sales de adición de ácido se forman preferentemente con aquellos ácidos inorgánicos u orgánicos anteriormente descritos que dan sales farmacéuticamente utilizables.

Los compuestos de fórmula IA ó IB, donde  $R_3$  ó  $R_3^1$  significan hidrógeno, se pueden transformar también en las correspondientes sales metálicas, por ejemplo, mediante tratamiento con hidróxidos ó carbonatos de metal alcalino ó de metal alcalino térreo.

Estas u otras sales, por ejemplo, los picratos, se pueden emplear también para la purificación de las bases obte-

nidas. Las bases se transforman en sus sales, las sales se separan y los compuestos libres se liberan de las sales.

Debido a las estrechas relaciones entre los nuevos compuestos en forma libre y en forma de sus sales se entenderán en lo anterior y a continuación bajo los compuestos libres y sales según sentido y finalidad, en caso dado también las correspondientes sales ó bien los compuestos libres.

Los compuestos y sus sales se pueden obtener también en forma de sus hidratos y contener otros disolventes empleados para la cristalización.

Las mezclas de isómeros de los compuestos de arriba obtenidas, por ejemplo, de aquellos de fórmulas I-IX, se pueden separar en los distintos isómeros según métodos en sí conocidos, por ejemplo, por destilación fraccionada, cristalización y/o cromatografía.

Las reacciones arriba mencionadas se realizan según métodos en sí conocidos, en presencia ó bajo ausencia de diluyentes, preferentemente en aquellos que son inertes con respecto a los reactantes y los disuelven, catalizadores, agentes de condensación u otros agentes mencionados, y/o en una atmósfera inerte, bajo enfriamiento, a temperatura ambiente ó a temperatura más elevada, preferentemente bajo el punto de ebullición del disolvente empleado, a presión normal ó más elevada.

La invención se refiere igualmente a las variaciones del presente procedimiento según las cuales un producto intermedio obtenible en cualquier etapa del procedimiento es empleado como producto de partida y con el se realizan las etapas del procedimiento que quedan, ó el procedimiento se interrumpe en cualquier etapa, ó según las cuales un producto de partida se

forma bajo las condiciones de reacción, ó donde un producto de partida se emplea en forma de una sal ó de los isómeros puros.

En el procedimiento de la presente invención se emplean preferentemente aquellos productos de partida que conducen a los compuestos descritos al principio como especialmente valiosos.

Los compuestos farmacológicamente utilizables de la presente invención se pueden emplear para la obtención de preparados farmacéuticos que contengan una cantidad eficaz de la sustancia activa junto ó en mezcla con excipientes que sean adecuados para la administración enteral ó parenteral. Preferentemente se emplean tabletas ó cápsulas de gelatina que contengan la sustancia activa junto con diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, azúcar de caña, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina, y lubricantes, por ejemplo, tierra de sílice, talco, ácido esteárico ó sales del mismo, tales como estearato de magnesio ó estearato de calcio, y/o polietilenglicol; las tabletas contienen igualmente aglutinantes, por ejemplo, silicato de magnesio-aluminio, pasta de féculas, gelatina, traganta, celulosa metálica, celulosa carboximetálica sódica y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, agentes de disgregación, por ejemplo, féculas, agar, ácido algínico ó una sal del mismo, y/o mezclas efervescentes, ó agentes de adsorción, colorantes, sazonantes y edulcorantes. Los preparados inyectables son preferentemente soluciones ó suspensiones acuosas isotónicas y los supositorios son, en primer lugar, suspensiones ó emulsiones grasas. Los preparados farmacológicos pueden estar esterilizados y/o contener adyuvantes, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, de humectación y/o emulsión, facilitadores de la solubilidad, sales para regular la presión

osmótica y/o tampones. Los presentes preparados farmacéuticos que, si se desea, pueden contener ulteriores sustancias farmacológicamente valiosas, se obtienen en forma en sí conocida mediante procedimientos convencionales de mezcla, granulación ó grageado, y contienen desde aproximadamente un 0,1 hasta 5 aproximadamente un 75 %, especialmente desde un 1 hasta un 50% de la sustancia activa. Las dosis individuales para mamíferos con un peso de 50-70 kg pueden contener entre aproximadamente 5 hasta 100 mg del componente activo.

Los ejemplos a continuación sirven para la ilustración de la invención y no se deben considerar como limitativos. Las temperaturas se indican en grados centígrados y las indicaciones sobre partes se refieren a partes en peso; si no se define otra cosa la evaporación del disolvente se realiza bajo presión más reducida, por ejemplo, entre aproximadamente 15 y 100 mg/Hg. Las proporciones indicadas para líquidos se refieren a proporciones en volumen.

Ejemplo 1:

La mezcla de 0,5 g de 4-(4-piridilaminometiliden)-1-fenilpirazolidin-3,5-diona, 2,0 g de polifosfato etílico y 10 cc de 1,1,2,2-tetracloroetano se hierve durante 24 horas bajo reflujo. La solución se vierte bajo agitación en 30 cc de agua de hielo. Después se ajusta el pH de la fase acuosa a 6 mediante adición de lejía sódica acuosa 2-n y se extrae con acetato de etilo (porciones de 30 cc). La fase orgánica se extrae con 15 cc de lejía sódica acuosa 2-n. La fase acuosa alcalina se neutraliza con 1,6 g de cloruro amónico formandose un precipitado amarillo que se separa y se recristaliza en isopropanol para obtener la 2-fenilpirazolo/4,3-c/1,6/naftiri-

din-3(5H)-ona; p.f. 334-336°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

A 20,0 g de malonato dietílico se agregan 5,8 g de metal sódico que se ha disuelto en 100 cc de etanol absoluto. Después de agitar durante 15 minutos se agregan 13,5 g de fenilhidrazina y la mezcla formada se libera del etanol en exceso. El residuo se calienta durante 5 horas a 110-120° y después se enfría bruscamente con 500 cc de agua de hielo. La mezcla resultante se lava con dietiléter y la capa acuosa se acidifica con ácido clorhídrico concentrado a un pH inferior a 2. El precipitado formado se recristaliza en tolueno para obtener la 1-fenilpirazolidin-3,5-diona.

La mezcla de 2,0 g de ésta, 2,8 g de trietilortoformiato, 1,0 g de 4-aminopiridina y 30 cc de etanol se calienta durante 16 horas bajo reflujo. Esta se enfría, se filtra y el precipitado separado se lava con etanol para obtener la 4-(4-piridilaminometiliden)-1-fenilpirazolidin-3,5-diona.

Ejemplo 2:

La solución de 50 mg de 3-(4-formamido-3-piridil)-1-fenil-4,5-dihidropirazol-5-ona en 10 cc de diclorometano se evapora con lo que queda una película delgada en la pared de la botella. Esta se calienta bajo una ligera corriente de nitrógeno a 190-200°, durante 30 minutos. El producto de reacción se purifica por cromatografía preparativa de capa delgada empleando tolueno:etanol:amoníaco concentrado (70:30:3) como disolvente revelador sobre gel de sílice para obtener la 2-fenilpirazolo-4,3-c/1,6/naftiridin-3(5H)-ona; p.f. 334-336°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

1,5 g de metil-4-amino-nicotinato [T. Itai et al, Yakugakuzas-

hi 75, 292 (1955)] se agregan a 20 cc de ácido fórmico al 97% bajo enfriamiento y agitación bajo atmósfera de nitrógeno para obtener una solución clara. Después se agregan 2 cc de anhídrido de ácido acético, la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y después se vierte en 300 cc de salmuera. El precipitado se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca y se evapora hasta sequedad quedando el 4-formamidonicotinato de metilo.

Después se agregan 2,07 g de acetato metílico en 2 cc de tetrahidrofurano a una suspensión de 1,34 g de hidróxido sódico (dispersión al 50 % en aceite mineral) en 25 cc de tetrahidrofurano a 0-5°. Terminada la adición se hierve la mezcla bajo reflujo durante 1 hora, después se enfría en un baño de hielo y se agregan 4,7 g del 4-formamido-nicotinato de metilo arriba mencionado en 5 cc de tetrahidrofurano a 5°. Terminada la adición se hierve la mezcla durante 2 horas bajo reflujo, se enfría a temperatura ambiente y se vierte en agua. La fase acuosa se separa, se lava con dietiléter, se neutraliza mediante adición de 2,0 g de cloruro amónico y se extrae con dietiléter. El extracto etérico se seca y se evapora obteniéndose el 2-(4-formamido-3-piridilcarbonil)-acetato de metilo en bruto. La solución de 2,2 g del mismo y 1,2 g de fenilhidrazina en 75 cc de tolueno se hierve durante 6 horas bajo reflujo con un separador de agua. La mezcla se evapora, el residuo se cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5 % en tolueno como eluyente, obteniéndose la 3-(4-formamido-3-piridil)-1-fenil-4,5-dihidropirazol-5-ona.

Ejemplo 3:

A una solución de 0,5 g de 3-(4-amino-3-piridil)-4-

hidroximetilen-1-fenil-4,5-dihidropirazol-5-ona en 150 cc de tolueno se le agregan 0,1 cc de ácido clorhídrico concentrado y la mezcla se hierve con un separador de agua durante 24 horas bajo reflujo. Se enfria, el precipitado formado se separa y se purifica por cromatografía preparativa de capa delgada empleando tolueno:etanol:amoniacó concentrado (70:30:3) como disolvente revelador sobre gel de sílice, obteniéndose la 2-fenil-pirazolo[4,3-c]/[1,6]naftiridin-3(5H)-ona; p.f. 334-335°.

El producto de partida se obtiene como sigue:

3,0 g de la 3-(4-formamido-3-piridil)-1-fenil-4,5-dihidropirazol-5-ona mencionada se agita durante 24 horas a temperatura ambiente en 24 cc de dimetilacetal de dimetilformamida.

La mezcla de reacción oscura se vierte sobre agua de hielo.

El precipitado se separa por filtración por succión, se recoge en acetato de etilo, se lava con agua, se seca y se evapora hasta sequedad obteniéndose la 4-dimetilaminometilen-3-(4-formamido-3-piridil)-1-fenil-4,5-dihidropirazol-5-ona. Una mezcla de 2,5 g de ésta en 20 cc de tetrahidrofurano y 20 cc de ácido clorhídrico acuoso al 20 % se agita durante 4 horas a 60° y después durante 16 horas a temperatura ambiente. Esta mezcla se diluye con salmuera, el pH se ajusta a 6 mediante adición de lejía sódica acuosa y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se separa, se seca y se evapora hasta sequedad obteniéndose la 3-(4-amino-3-piridil)-4-hidroximetilen-1-fenil-4,5-dihidropirazol-5-ona.

#### Ejemplo 4:

En forma análoga se obtienen según los métodos indicados en los ejemplos anteriores los compuestos siguientes:

- 4/a El hidrocioruro de la 2-p-clorofenil-pirazolo/[4,3-c]/[1,6,7]-  
naftiridin-3(5H)-ona, p.f. superior a 345°; IR (KBr) 776,  
813, 823, 842,
- 5 4/b La 2-fenil-pirazolo/[4,3-c]/[1,5]naftiridin-3(5H)-ona, p.f.  
314-316°;
- 4/c El hidrocioruro de la 2-(4-piridil)-pirazolo/[4,3-c]/[1,6,7]-  
naftiridin-3(5H)-ona, p.f. superior a 345°; IR (KBr) 726,  
746, 791, 833, 898 cm<sup>-1</sup>;
- 10 4/d El hidrocioruro de la 2-(3-piridil)pirazolo/[4,3-c]/[1,6,7]-  
naftiridin-3(5H)-ona, p.f. 302-305°;
- 4/e El hidrocioruro de la 2-(2-tiazolil)-pirazolo-[4,3-c]/[1,6,7]-  
naftiridin-3(5H)-ona, p.f. superior a 345°; IR (KBr) 730,  
746, 786, 811, 854 cm<sup>-1</sup>;
- 15 4/f El hidrocioruro de la 2-(2-pirimidil)-pirazolo/[4,3-c]/[1,6,7]-  
naftiridin-3(5H)-ona, p.f. 350°; IR (KBr) 782, 791, 820,  
830, 871 cm<sup>-1</sup>;
- 4/g El hemihidrato de la 7-metil-2-fenil-pirazolo/[4,3-c]/[1,8]-  
naftiridin-3(5H)-ona, p.f. 305-308°;
- 20 4/h La 2-(4-clorofenil)-6,8-dimetoxi-pirazolo/[4,3-c]/[1,7]nafti-  
ridin-3(5H)-ona, p.f. 318-321°.
- 4/i El hidrato de la 2-(4-clorofenil)-tieno/[2,3-b]/pirazolo-  
/[3,4-d]/piridin-3(5H)-ona, p.f. 310-313°.

Ejemplo 5:

25 Los compuestos a continuación se pueden obtener aná-  
logo a los métodos indicados en los ejemplos anteriores:

- 5/a el 2/3-hidrato de la 2-(4-clorofenil)-7-metil-pirazolo-  
/[4,3-c]/[1,8]naftiridin-3(5H)-ona, p.f. 340-342°.
- 5/b el hidrato de la 7-metil-2-(3-piridil)-pirazolo/[4,3-c]/  
/[1,8]naftiridin-3(5H)-ona, p.f. 314-317°.

5/c el hemihidrato del hidrocloreuro de la 7-metil-2-(2-pirimidil)-pirazolo/4,3-c7/1,8naftiridin-3(5H)-ona, p.f. 310-315°.

5

5/d la 6,8-dimetoxi-2-fenil-pirazolo/4,3-c7/1,7naftiridin-3-(5H)-ona, p.f. 303-306°.

Ejemplo 6:

Compuestos de las fórmulas I, II, III, IV, V y VI que se pueden obtener análogo a los ejemplos anteriormente mencionados:

10	<u>Ejemplo</u>	<u>Fórmula</u>	<u>R<sub>1</sub></u>	<u>otros sustituyentes</u>
	6/a	II	4-pirimidilo	7-metilo
	6/b	III	6-Me-3-piridilo	-
	6/c	III	2-quinolilo	8-metilo
	6/d	IV	5-MeO-2-pirimidilo	7-metilo
15	6/e	V	5-cloro-2-tiazolilo	7-cloro
	6/f	VI	5-cloro-2-piridilo	4,6-dimetilo
	6/g	VI	5-pirimidilo	4,6,7-trimetilo
	6/h	VI	4-clorofenilo	-

Ejemplo 7:

20

De los siguientes componentes se preparan 10.000 tabletas conteniendo cada tableta 10 mg de sustancia activa:

2-(3-piridil)-pirazolo/4,3-d7/1,6-

naftiridin-3(5H)-ona

100,00 g

Lactosa

1,157,00 g

25

Fécula de maiz

75,00 g

Polietilenglicol 6000

75,00 g

Polvo de talco

75,00 g

Estearato de magnesio

18,00 g

Agua

q.s.

Procedimiento:

La mezcla de los componentes arriba mencionados se pasa a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Después se mezclan bien mecánicamente la sustancia activa, la lactosa, el polvo de talco, el estearato de magnesio y la mitad de la cantidad de fécula. La otra mitad de la cantidad de fécula se suspende en 40 cc de agua y la suspensión se agrega a la solución hirviendo del polietilenglicol en 150 cc de agua. La pasta formada se agrega a la mezcla pulverulenta y todo ello se granula, si es necesario bajo ulterior adición de agua. El granulado se seca durante la noche a 35°, se moltura, se pasa a través de un tamiz de 1,2 mm de ancho de malla y después se prensa a tabletas empleandose un punzón cóncavo de 6,4 mm de diámetro (punzón superior con muesca de rotura).

Ejemplo 8:

De los siguientes componentes se preparan 10.000 cápsulas conteniendo cada cápsula 25 mg de sustancia activa:

2-(4-clorofenil)-tieno/2,3-b7-

pirazolo/3,4-d7piridin-3(5H)-ona 250,0 g

Lactosa 1,650,0 g

Poivo de talco 100,0 g

Procedimiento:

Las sustancias pulverulentas se pasan a través de un tamiz de 0,6 mm de ancho de malla. Después se vierte la sustancia activa en un mezclador y se mezcla intimamente primero con el polvo de talco y después con la lactosa, empleando una máquina de llenado de cápsulas se llena cada cápsula (Nr. 3) con 200 g de la mezcla obtenida.

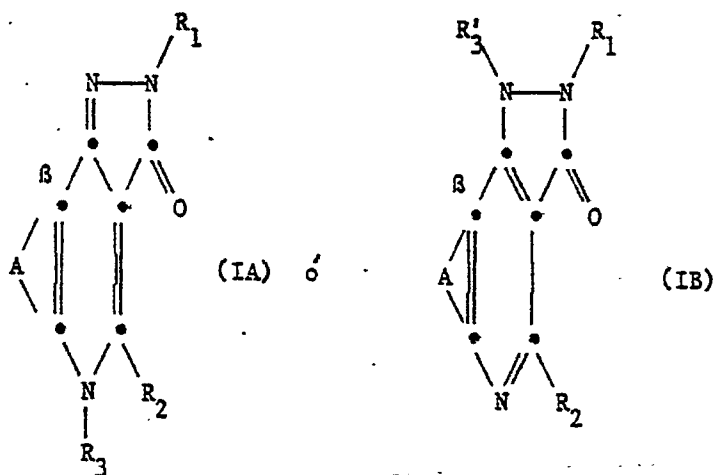
Tabletas ó cápsulas análogas se pueden obtener con los demás compuestos según la presente invención, especialmente con aquellos de los ejemplos.

5

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de pirazolo[3,4-d]-piridin-3-onas [b]-2-sustituidas, heterocíclicamente condensadas, de fórmulas IA ó IB



donde A significa un resto divalente de 3 miembros como complemento de un anillo heterocíclico insaturado, de 5 miembros, condensado, que contiene azufre, oxígeno ó un átomo de nitrógeno de amino insustituido ó sustituido por alquilo inferior, y donde los átomos de carbono en el resto mencionado están insustituidos ó uno de ellos está sustituido por alquilo inferior, carbo-alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo; ó A representa un resto divalente, de 3 miembros, como complemento de un anillo heterocíclico insaturado, de 5 miembros, condensado, que contiene 2 átomos de nitrógeno, que están separados entre sí por un átomo de carbono, siéndo uno un nitrógeno de amino en caso dado sustituido por alquilo inferior y el otro un nitrógeno de imino, y donde el átomo de carbono está insustituido ó sustituido por alquilo inferior, fenilo ó aquel fenilo que, a su vez, está monosustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo; ó A representa un resto divalente de

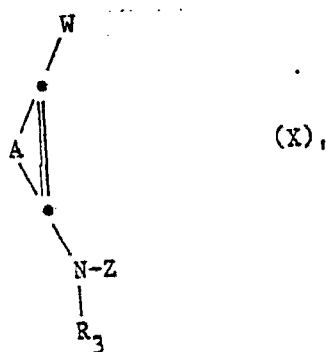
10

15

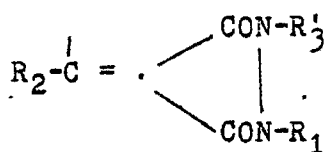
20

3 miembros como complemento de un anillo heterociclico, insaturado de 5 miembros, condensado, que contiene un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno ó de azúfre, y donde el átomo de carbono en el resto mencionado está insustituido ó sustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo; ó A representa un resto divalente de 4 miembros como complemento de un anillo heterociclico insaturado, de 6 miembros, condensado, que contiene un átomo de hidrógeno, no estando el átomo de nitrógeno enlazado directamente con el átomo  $\beta$ -carbono del sistema de anillo, y donde los átomos de carbono en el resto mencionado están insustituidos ó sustituidos por 1 hasta 3 radicales del grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo; ó A representa un resto divalente de 4 miembros como complemento de un anillo heterociclico insaturado, de 6 miembros, condensado, que contiene 2 átomos de nitrógeno, y donde los átomos de carbono en el resto mencionado están insustituidos ó sustituidos por 1 ó 2 radicales del grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo;  $R_1$  significa fenilo que, en caso dado, está sustituido por uno ó dos restos del grupo alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo; ó  $R_1$  significa un resto heterociclico insaturado, de 5 miembros, que contiene un heteroátomo del grupo azúfre, oxígeno y nitrógeno de amino, en caso dado sustituido por alquilo inferior, ó el resto mencionado contiene dos heteroátomos, compuesto, por una parte, de un nitrógeno de imino y, por otra parte, de un nitrógeno de amino, en caso dado sustituido por alquilo inferior, azúfre ó oxígeno; ó  $R_1$  representa un resto heterociclico de 6 miembros, insaturado, que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno; ó  $R_1$  significa un resto heterociclico insaturado de 5 miembros, unido por benzocondensación bicíclica, que con-

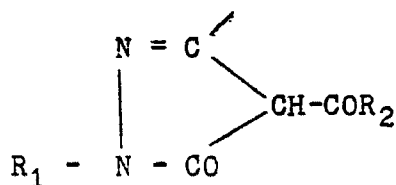
5 tiene uno heteroátomo del grupo azúfre, oxígeno y nitrógeno de amino, en caso dado sustituido por alquilo inferior; ó  $R_1$  significa un resto heterocíclico insaturado de 5 miembros, unido por benzo-condensación bicíclica, que contiene 2 heteroátomos que, por una parte, se componen de un nitrógeno de imino y, por otra parte, de un nitrógeno de amino, en caso dado sustituido por alquilo inferior, oxígeno ó azúfre; ó  $R_1$  significa un resto heterocíclico insaturado, de 6 miembros, unido por benzo-condensación bicíclica, que contiene 1 ó 2 átomos de nitrógeno; ó  $R_1$  significa cada uno de los restos heterocíclicos mencionados que están sustituidos en los átomos de carbono por alcoxi inferior, alquilo inferior ó halógeno;  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R'_3$ , independientes entre sí, significan hidrógeno ó alquilo inferior; sus tautómeros y sales de éstas, caracterizado porque un compuesto de fórmula X



donde W y  $R_3$  significan hidrógeno, y Z significa

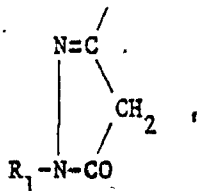


se condensa en presencia de un disolvente orgánico inerte y de un agente de condensación, ó donde W significa



y Z significa hidrógeno

se condensa en presencia de una cantidad catalítica de un ácido, tal como ácido clorhídrico ó donde W significa



5 y Z significa  $\text{R}_2\text{CO}-$  ó  $\text{R}_3-\overset{\cdot}{\text{N}}-\text{Z}$  representa isocianato, y, A,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  tienen los significados más arriba indicados, se condensa en presencia de un disolvente y, si se desea, un grupo reactivo molesto se protege pasajeramente y se aísla del compuesto obtenido de fórmula IA ó IB; y, si se desea, un compuesto obtenido

10 de la fórmula IA ó IB se transforma en otro compuesto de la presente invención, y/o si se desea, un compuesto obtenido se transforma en su sal ó una sal obtenida en el compuesto libre ó en otra sal.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de las fórmulas IA

15 y IB, donde A junto con los 2 átomos de carbono con los cuales está enlazado representa un anillo heterocíclico insaturado, condensado, del grupo (a) tieno, furo y pirrolo, en caso dado sustituido por N-alquilo inferior, donde los átomos de carbono

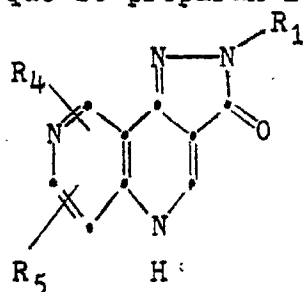
20 en cada uno de estos anillos está insustituido ó uno de ellos está sustituido por alquilo inferior, carbo-alcoxi (inferior), halógeno ó trifluormetilo; (b) imidazo, en caso dado sustituido por N-alquilo inferior, donde el átomo de carbono en el mencionado anillo está en caso dado sustituido por alquilo inferior,

25 alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo; (c) tiazolo, oxazolo, isoxazolo, 2,3-, 3,4- ó 4,3-piridilo y piridazino, donde los átomos de carbono que forman estos anillos están insustituidos

ó uno ó dos de ellos están sustituidos por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno; (d) pirimido y pirazino, donde los átomos de carbono en estos anillos están insustituidos ó uno de ellos está sustituido por alquilo inferior ó alcoxi inferior;  $R_1$  significa fenilo, en caso dado mono- ó disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo; ó  $R_1$  significa un resto heterocíclico aromático del grupo piridilo, quinolilo, isoquinolilo, pirimidilo y tiazolilo, ó cada uno de los restos heterocíclicos mencionados que están mono- ó disustituidos por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno; y  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_3'$  independientes entre sí, significan hidrógeno ó alquilo inferior; ó las sales de éstos.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de las fórmulas IA y IB indicadas en la reivindicación 1, donde A junto con los dos átomos de carbono a los cuales está enlazado significa 2,3-, 3,4- ó 4,3-pirido, condensados, ó cada uno de los anillos pirido mencionados que están mono- ó disustituidos por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno; y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_3'$  tienen los significados indicados en la reivindicación 2; ó las sales de éstos.

4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula II

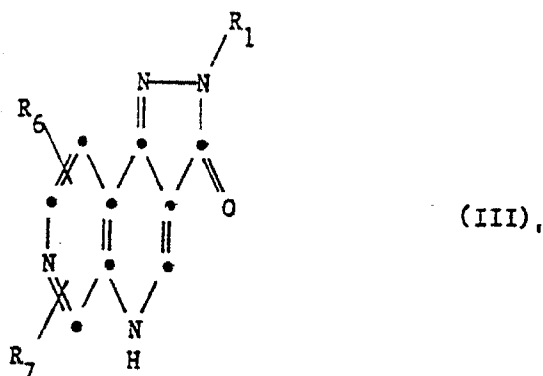


(II)

donde  $R_1$  significa fenilo en caso dado mono- ó disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo; ó

5 R<sub>1</sub> significa un resto heterociclico aromático del grupo piridilo, quinolilo, isoquinolilo, pirimidilo ó tiazolilo, ó uno de estos restos mencionados que está mono- ó disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno; R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, independientes entre si, significan hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno; ó los tautómeros de los mismos ó las sales de éstos.

5.- procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de fórmula III



10 donde R<sub>1</sub> significa fenilo, en caso dado mono- ó disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo; ó R<sub>1</sub> significa un resto heterociclico aromático del grupo piridilo, quinolilo, isoquinolilo, pirimidilo y tiazolilo, ó uno de los restos mencionados que está mono- ó disustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno; R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> independientes entre si significan hidrógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior ó halógeno; ó los tautómeros de los mismos ó las sales de éstos.

20 6.- procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de las fórmulas IA y IB indicadas en la reivindicación 1, donde A junto con los dos átomos de carbono con los cuales está enlazado representa 2,3- ó 3,2-tieno condensado y donde los átomos de carbono en el mencionado anillo tieno están insustituidos ó uno de ellos sustituido por alquilo inferior, carbo-alcoxi(inferior), halógeno ó

25

trifluormetilo, y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R'_3$  tienen los significados indicados en la reivindicación 2; ó las sales de éstos.

5 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan los compuestos de las fórmulas IA y IB indicados en la reivindicación 1, donde A junto con los dos átomos de carbono con los cuales está enlazado representan 5,4-imidazo condensado, en caso dado sustituido por N-alquilo inferior, y el átomo de carbono en el mencionado anillo 5,4-imidazo está en caso dado sustituido por alquilo inferior ó fenilo, en 10 caso dado monosustituido por alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno ó trifluormetilo, y  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R'_3$  tienen los significados indicados en la reivindicación 2; ó las sales de éstos.

15 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan la 2-fenil-pirazolo/4,3-c7/1,67-naftiridin-3(5H)-ona ó sus sales.

9.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan la 2-(3-piridil)-pirazolo/4,3-c7-1,67naftiridin-3(5H)-ona ó sus sales.

20 10.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan la 2-(2-tiazolil)-pirazolo/4,3-c7-1,67naftiridin-3(5H)-ona ó sus sales.

11.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se preparan la 2-p-clorofenil-pirazolo/4,3-c7-1,77naftiridin-3(5H)-ona ó sus sales.

25 12.- Procedimiento para la obtención de pirazolo-3,47-piridin-3-onas [b]-2-sustituidas, heterocíclicamente condensadas, tal y como queda sustancialmente descrito, en la presente Memoria.

30 Esta Memoria consta de 39 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27 FEB. 1986  
CIBA-GEIGY AG.  
D. ELIZABETH AGUIRRE Y PARRA  
c. de Fuencarral, 1. Sección B-10