



Ausschliessungspatent

ISSN 0433-6461

(11)

0153 209

Erteilt gemäss § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

Int.Cl.³

3(51) C 07 D487/04

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 223 064
(31) 7128/79-6;3149/80-0

(22) 01.08.80
(32) 03.08.79;23.04.80

(44) 30.12.81
(33) CH;CH

(71) BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH;DE;
(72) RAINER, GEORG,DR. DIPL.-CHEM.;RIEDEL, RICHARD,DR.;KLEMM, KURT,DR. DIPL.-CHEM.;
ELTZE, MANFRID, DR. DIPL.-BIOCHEM., DE
(73) BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH;DE;
(74) PATENTANWALTSBUERO BERLIN, 1130 BERLIN, FRANKFURTER ALLEE 286

[54] VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SUBSTITUIERTEN TETRAAZATRICYCLEN

(57) Verfahren zur Herstellung von neuen substituierten Pyrazolobenzodiazepinen der allgemeinen Formel I, worin R^1 einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, R^2 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, R^3 die Gruppe $-CO-A-R^4$, R^4 die Gruppe die $-N(R^5)R^6$ und R^5 einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkenylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, R^6 eine der Bedeutungen von R^5 hat oder die Gruppe $-(CH_2)_m-N(R^7)R^8$ darstellt oder R^5 und R^6 gemeinsam unter Einschluss des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, eine Morpholinogruppe, eine Pyrrolidinogruppe, eine Piperidinogruppe oder eine andere Gruppe wie im Anspruch angegeben, bedeuten und R^7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, R^8 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und m 2 oder 3 bedeuten, sowie ihrer Saeureadditionssalze durch Umsetzung von Halogenalkan-ol-pyrazolo-benzodiazepinonen mit sekundären Aminen III $HN(R^5)R^6$ (III). Die neuen Verbindungen weisen eine Magen- und Darmschutzwirkung auf.

2 2 3 0 6 4 -1-

Verfahren zur Herstellung von substituierten Tetraaza-
tricyclen

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Tetraazatricyclen.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen werden in der pharmazeutischen Industrie zur Herstellung von Medikamenten verwendet.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

In der DE-AS 17 95 183 werden Pyridobenzodiazepine mit ulkushemmender, sekretionshemmender, antitussiver und teilweise antiemetischer Wirkung beansprucht. Dagegen sind aus der DE-OS 16 45 956 Pyrazolobenzoxazepine und Pyrazolobenzothiazepine bekannt, denen eine entzündungshemmende und antipyretische Wirkung zugesprochen wird. Pyrazolobenzoxazepine und

Pyrazolobenzothiazepine bzw. Pyrazolobenzodiazepine werden in der DE-OS 27 07 269 bzw. in der DE-OS 27 07 270 beschrieben, wonach sie insbesondere eine urikosurische und urikostatische Wirksamkeit, daneben aber auch analgetische, anti-phlogistische, antidepressive, antiarrhythmische und diuretische Wirkungen aufweisen. Es wurden nun Pyrazolobenzodiazepinone konzipiert, die überraschende pharmakologische Wirkungen aufweisen.

Ziel der Erfindung:

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines Verfahrens zur Herstellung von substituierten Pyrazolobenzodiazepinonen der allgemeinen Formel I, worin

- R¹ einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 - R² ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 - R³ die Gruppe -CO-A-R⁴,
 - R⁴ die Gruppe -N(R⁵)R⁶ und
 - R⁵ einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkenylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,
 - R⁶ eine der Bedeutungen von R⁵ hat oder die Gruppe -(CH₂)_m-N(R⁷)R⁸ darstellt oder
 - R⁵ und R⁶ gemeinsam unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, eine Morpholinogruppe, eine Pyrrolidinogruppe, eine Piperidinogruppe, eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, eine gegebenenfalls in 4-Position durch eine Methyl- oder Ethylgruppe oder durch eine Benzylgruppe substituierte Piperazin-1-yl-gruppe, eine 2,4-Dimethylpiperazin-1-yl-gruppe oder eine in 4-Position durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Hexahydro-1 H-1,4-diazepin-1-yl-gruppe bedeuten und
 - R⁷ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 - R⁸ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
 - A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und
 - m 2 oder 3 bedeuten,
- sowie ihrer Säureadditionssalze.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man ein Halogenalkanoyl-pyrazolobenzodiazepinon der allgemeinen Formel II, worin

R^1 , R^2 und A die oben angegebene Bedeutung haben und

Hal ein Halogenatom bedeutet,

mit einem sekundären Amin der allgemeinen Formel III, worin

R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt

und gegebenenfalls anschließend die erhaltene Base in die

Säureadditionssalze oder ein erhaltenes Säureadditionssalz

in die freie Base oder pharmakologisch verträgliche Säure-

additionssalze überführt.

Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatome sind der Methyl-,

Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, sek.-

Butyl-, tert.-Butylrest. Von den Alkylresten sind bei R^1 ,

R^2 , R^5 , R^6 , R^7 und R^8 der Methyl- und Ethylrest bevorzugt.

Besonders bevorzugt als Alkylrest R^1 und R^2 ist der Methylrest.

Als Alkenylreste mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen seien der Allylrest und der 2-Methylallylrest genannt.

Halogenatome (Hal) sind das Iod-, das Brom- und insbesondere das Chloratom.

Alkylengruppen mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen sind die Trimethylen-, Tetramethylen-, Pentamethylen-, Propylen-, Ethylmethylengruppe, bevorzugt die Ethylengruppe, insbesondere die Methylengruppe.

Als Salze kommen alle Säureadditionssalze in Betracht. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Pharmakologisch unverträgliche

Salze werden durch dem Fachmann bekannte Verfahren in pharmakologisch verträgliche Salze übergeführt. Als solche seien beispielsweise genannt wasserlösliche oder wasserunlösliche Säureadditionssalze, wie das Hydrobromid, Hydroiodid, Nitrat, Acetat, Benzoat, Hibenzat $\left[2-(4\text{-Hydroxybenzoyl})\text{-benzoat}\right]$, Fendizoat $\left(2-\left[2'\text{-Hydroxy-4-biphenyly}\right]\text{-carbonyl}\right)\text{-benzoat}$, Propionat, Butyrat, Sulfosalicylat, Laurat, Oxalat, Amsonat (4,4'-Diaminostilben-2,2'-disulfonat), Embonat $\left[4,4'\text{-Methylen-bis-(3-hydroxy-2-naphthoat)}\right]$, Metembonat $\left[4,4'\text{-Methylen-bis-(3-methoxy-2-naphthoat)}\right]$, Stearat, 2-Hydroxy-3-naphthoat, 3-Hydroxy-2-naphthoat, insbesondere das Hydrochlorid, Phosphat, Sulfat, Citrat, Cluconat, Maleat, Malat, Fumarat, Succinat, Tartrat, Tosilat (p-Toluolsulfonat), Mesilat, (Methansulfonat), Amidosulfonat.

Eine Ausgestaltung der Erfindung ist das Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrazolobenzodiazepinonen der allgemeinen Formel I*, worin

- R^{1*} einen Methyl- oder Ethylrest,
- R^{2*} ein Wasserstoffatom, einen Methyl- oder Ethylrest,
- R^{3*} die Gruppe $-\text{CO}-\text{A}^*-\text{R}^{4*}$,
- R^{4*} die Gruppe $-\text{N}(\text{R}^{5*})\text{R}^{6*}$ und
- R^{5*} einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkenylrest mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- R^{6*} die Bedeutung von R^{5*} hat oder die Gruppe $-(\text{CH}_2)_m-\text{N}(\text{R}^{7*})\text{R}^{8*}$ darstellt oder
- R^{5*} und R^{6*} gemeinsam unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, eine Morpholinogruppe, eine Pyrrolidinogruppe, eine Piperidinogruppe, eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, eine in 4-Position durch eine Methyl-, Ethyl- oder Benzylgruppe substituierte Piperazin-1-yl-gruppe, eine 2,4-Dimethyl-piperazin-1-yl-gruppe oder eine in 4-Position durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl-gruppe bedeuten und

R^{7*} eine Methyl- oder Ethylgruppe,
 R^{8*} eine Methyl- oder Ethylgruppe,
 m^* 2 oder 3,
 A^* eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1
 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeuten,
 und ihrer Säureadditionssalze.

Eine Gruppe von verfahrensgemäß erhältlichen Vertretern
 der Ausgestaltung I^* sind solche, in denen R^{1*} einen Methyl-
 oder Ethylrest, R^{2*} ein Wasserstoffatom, einen Methyl- oder
 Ethylrest, R^{5*} einen Methyl- oder Ethylrest bedeuten, R^{6*}
 die Bedeutung von R^{5*} hat oder die Gruppe $(CH_2)_{m^*} - N(R^{7*})R^{8*}$
 darstellt oder R^{5*} und R^{6*} gemeinsam unter Einschluß des
 Stickstoffatoms einen Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexa-
 hydroazepin-1-yl-Rest, R^{7*} und R^{8*} einen Methyl- oder Ethyl-
 rest, m^* 2 und A^* eine Methylengruppe bedeuten, sowie ihre
 pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Eine andere Gruppe von verfahrensgemäß erhältlichen Vertre-
 tern der Ausgestaltung I^* sind solche, in denen R^{1*} einen
 Methyl- oder Ethylrest, R^{2*} ein Wasserstoffatom, einen Met-
 hyl- oder Ethylrest, R^{5*} und R^{6*} gemeinsam unter Einschluß
 des Stickstoffatoms eine in 4-Stellung durch eine Methyl-,
 Ethyl- oder Benzylgruppe substituierte Piperazin-1-yl-grup-
 pe, eine 2,4-Dimethyl-piperazin-1-yl-gruppe oder eine in
 4-Stellung durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituier-
 te Hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl-gruppe und A^* eine Methyl-
 engruppe bedeuten, sowie ihre pharmakologisch verträglichen
 Säureadditionssalze.

Bevorzugt erhältliche Vertreter der Ausgestaltung I^* sind
 solche, in denen R^{1*} einen Methyl- oder Ethylrest, R^{2*} ein
 Wasserstoffatom, einen Methyl- oder Ethylrest, R^{5*} und R^{6*}
 gemeinsam unter Einschluß des Stickstoffatoms eine in 4-
 Stellung durch eine Methylgruppe substituierte Piperazin-1-
 -yl-gruppe und A^* eine Methylengruppe bedeuten, sowie ihre
 pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt erhältlich ist der Vertreter der Ausgestaltung I*, in dem R^{1*} und R^{2*} einen Methylrest, R^{5*} und R^{6*} unter Einschluß des Stickstoffatoms eine in 4-Position durch eine Methylgruppe substituierte Piperazin-1-yl-gruppe und A* eine Methylengruppe bedeuten, sowie seine pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze.

Die substituierten Pyrazolobenzodiazepinone der allgemeinen Formel I und ihre Säureadditionssalze bzw. die Ausgestaltung I* besitzen wertvolle Eigenschaften, die sie gewerblich verwertbar machen. Die substituierten Pyrazolobenzodiazepinone der allgemeinen Formel I, in der R³ die Gruppe -CO-A-N(R⁵)R⁶ bedeutet und A, R⁵ und R⁶ die oben angegebenen Bedeutungen haben, bzw. die der Ausgestaltung I* sind durch eine ausgezeichnete Magen- und Darmschutzwirkung bei Warmblütlern gekennzeichnet, sie hemmen z.B. die Bildung von Magengeschwüren. Ferner weisen sie, bedingt durch eine geringe Toxizität und das Fehlen wesentlicher Nebenwirkungen eine günstige therapeutische Breite auf. Im übrigen haben die Verbindungen nur eine geringe anticholinerge Wirkung.

Die ausgezeichnete Wirksamkeit der pharmakologisch wirksamen substituierten Pyrazolobenzodiazepinone und ihrer pharmakologisch, d.h. biologisch verträglichen Säureadditionssalze ermöglicht ihren Einsatz in der Human- und auch in der Veterinärmedizin, wobei sie in Form von Arzneimitteln zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die auf Erkrankungen des Magens oder Darms beruhen, verwendet werden. Beispielsweise werden akuter und chronischer Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni, Gastritis oder hyperacider Reizmagen bei Mensch oder Tier behandelt.

Die Arzneimittel werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt. Als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen entweder als solche oder vorzugsweise in Kombinationen mit geeigneten pharmazeutischen Trägerstoffen

eingesetzt. Enthalten die neuen pharmazeutischen Zubereitungen - neben den erfindungsgemäßen Verbindungen pharmazeutische Trägerstoffe, beträgt der Wirkstoffgehalt dieser Mischungen 0,5 bis 95, vorzugsweise 15 bis 75, Gewichtsprozent der Gesamtmischung. Die Arzneimittel werden beispielsweise für die orale, rektale oder parenterale Gabe in geeigneten Dosen formuliert.

Die pharmazeutischen Zubereitungen bestehen bevorzugt aus den erfindungsgemäß herstellbaren Wirkstoffen und nicht-toxischen, pharmazeutisch verträglichen Arzneimittelträgern, die als Zumischung oder Verdünnungsmittel in fester, halbfester oder flüssiger Form oder als Umhüllungsmittel, beispielsweise in Form einer Kapsel, eines Tablettenüberzugs, eines Beutels oder eines anderen Behältnisses, für den therapeutisch aktiven Bestandteil in Anwendung kommen. Ein Trägerstoff kann z.B. als Vermittler für die Arzneimittelaufnahme durch den Körper, als Formulierungshilfsmittel, als Süßungsmittel, als Geschmackskorrigenz, als Farbstoff oder als Konservierungsmittel dienen.

Neben den erfindungsgemäß erhältlichen substituierten Pyrazolobenzodiazepinonen und/oder ihren pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalzen können die pharmazeutischen Zubereitungen auch einen oder mehrere pharmakologisch aktive Bestandteile anderer Arzneimittelgruppen, wie Antacida, beispielsweise Aluminiumhydroxid, Magnesiumaluminat; Sekretionshemmer, wie H_2 -Blocker, z.B. Cimetidin; Magen- und Darmtherapeutika, z.B. Metoclopramid, Bromoprid, Tiaprid; Tranquilizer, wie Benzodiazepine, beispielsweise Diazepam; Spasmolytika, z.B. Bietamiverin, Camylofin; Anticholinergica, z.B. Oxyphencyclimin, Phencarbamid; Glucocorticoide, wie Prednisolon, Flurcortolon, Betametason; nichtsteroidale Antiphlogistika, wie Arylessigsäure und -propionsäuren, Heteroarylessigsäuren und -propionsäuren, Benzothiazincarboxamiddioide, Pyrazolidindione, Chinazolinone, z.B. Ibu-

profen, Naproxen, Diclofenac, Fenbufen, Indometacin, Lonzolac, Sudoxicam, Piroxicam, Phenylbutazon, Bumadizon-Calcium, Proquazon; Lokalanaesthetika, beispielsweise Tetracain, Procain; gegebenenfalls auch Fermente, Vitamine, Aminosäuren etc. enthalten.

Die Umsetzung der Verbindungen II mit den sekundären Aminen III erfolgt in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 0° und Siedetemperatur des Lösungsmittels entweder mit wenigstens 2 Molen sekundärem Amin III oder mit 1 bis 2 Molen sekundärem Amin III und einer Hilfsbase. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise in Frage chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform oder Dichlorethan; offenkettige oder cyclische Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, Chlorbenzol oder Pyridin; Alkohole, wie Ethanol oder Isopropanol; Ketone, wie Aceton; Acetonitril oder Dimethylformamid. Als Hilfsbase seien beispielsweise genannt tertiäre organische Basen, wie Triethylamin, N-Methylpiperidin, Diethylanilin oder Pyridin, oder anorganische Basen, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallcarbonate oder -hydrogencarbonate, Erdalkalimetallhydroxide oder -oxide. Gegebenenfalls kann die Reaktion durch Zusatz von Alkalimetalliodiden beschleunigt werden. Die Reaktionszeiten betragen je nach Menge und Art des eingesetzten Amins III zwischen 15 Minuten und 80 Stunden. Bei Umsetzung von Ausgangsverbindungen, in denen A eine Alkylengruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen darstellt, kann die Reaktion auch unter Abspaltung von H-Hal verlaufen; die intermediär gebildete, gegebenenfalls isolierbare Alkenylverbindung reagiert mit dem sekundären Amin III zum gleichen Endprodukt.

Säureadditionssalze erhält man durch Auflösung der erhaltenen freien Base in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Wasser, Aceton, einem Alkanol, wie Ethanol oder Isopropanol,

einem offenkettigen oder cyclischen Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, das die gewünschte Säure enthält oder dem die gewünschte Säure anschließend zugegeben wird. Die Salze werden durch Filtrieren, Ausfällen mit einem Nichtlösungsmittel für das Säureadditionssalz oder durch Verdampfen des Lösungsmittels gewonnen. Salze können auch durch Überführung in die Base und weitere Umsetzung mit einer anderen Säure in andere Salze, z.B. pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze, übergeführt werden.

Erhaltene Salze können z.B. durch Alkalisieren mit wässrigem Natrium- oder Kaliumhydroxid in die freie Base umgewandelt werden, die dann durch geeignete Maßnahmen, z.B. Lösungsmittel-extraktion mit einem nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie Chloroform, Diethylether, Toluol, gewonnen wird.

Die Herstellung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II erfolgt durch Acylierung eines Pyrazolobenzodiazepinons der allgemeinen Formel IV, worin R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben, oder seiner Säureadditionssalze mit Verbindungen der allgemeinen Formeln V Hal-A-CO-Hal' (V) oder VI $\text{Hal-A-CO}_2\text{O}$ (VI), worin Hal' eine der Bedeutungen von Hal hat und A und Hal die oben angegebenen Bedeutungen haben. Diese Umsetzung wird ohne oder vorzugsweise in einem inerten Lösungsmittel bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur, maximal bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart einer Hilfsbase und/oder eines Acylierungskatalysators, vorgenommen. Die Säurehalogenide V sind gegenüber den Säureanhydriden VI bevorzugt. Als Säurehalogenid V ist Chloracetylchlorid, als Säureanhydrid VI ist Chloressigsäureanhydrid bevorzugt. Als Lösungsmittel seien beispielsweise genannt aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Toluol, Xylol oder Chlorbenzol; offenkettige oder cyclische Ether, wie Diisopropylether oder Dioxan; chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Dichlorethan, andere Lösungsmittel, wie Pyridin, Acetonitril oder Dimethylformamid.

Als Hilfsbasen seien z.B. tertiäre organische Basen, wie Triethylamin und Ethyldiisopropylamin, oder Pyridin; oder organische Basen, wie wasserfreie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallcarbonate oder -hydrogencarbonate oder Erdalkalimetalloxide, genannt. Als Acylierungskatalysatoren kommen beispielsweise in Frage Imidazol, Pyridin oder 4-Dimethylaminopyridin.

Die Herstellung der Ausgangsverbindungen IV erfolgt durch Cyclisierung von Anilinopyrazol-carbonsäurederivaten der allgemeinen Formel VII, worin X eine Fluchtgruppe bedeutet, unter Abspaltung einer Verbindung HX und gegebenenfalls anschließende Überführung einer erhaltenen Base in die Säureadditionssalze oder von erhaltenen Säureadditionssalzen in die Base.

In der Ausgangsverbindung VII stellt X vorzugsweise eine -OH-Gruppe, eine -O-R⁹-Gruppe oder eine -N(R¹⁰)R¹¹-Gruppe dar, worin

R⁹ eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe und

R¹⁰ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, eine Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe bedeuten,

R¹¹ eine der Bedeutungen von R¹⁰ hat oder

R¹⁰ und R¹¹ gemeinsam unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten nichtaromatischen heterocyclischen Rest bedeuten.

Als Alkylreste R⁹, R¹⁰ und R¹¹ kommen geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen mit 1 bis 11, vorzugsweise 1 bis 5, Kohlenstoffatomen in Betracht.

Als Cycloalkylgruppen kommen solche mit 3 bis 9, vorzugsweise 5 bis 8, Kohlenstoffatomen in Betracht.

Als Aralkylgruppen kommen solche mit Arylgruppen, die bis zu 12 Kohlenstoffatome enthalten, und Alkylgruppen, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, in Frage, von denen die mit 6 Kohlenstoffatomen im Arylrest und 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, vor allem mit 1 Kohlenstoffatom im Alkylrest, bevorzugt sind. Beispielsweise seien genannt, die Benzyl-, Phenethyl- und Phenylpropylgruppe, von denen die Benzylgruppe bevorzugt ist. Die Aralkylgruppen sind gegebenenfalls auch substituiert, von denen die im Arylrest monosubstituierten bevorzugt sind, unter anderem durch Halogenatome, wie Fluor-, Chlor- oder Bromatome, Alkyl- und/oder Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise genannt seien die 4-Chlorbenzyl-, die 3-Chlorbenzyl-, die 4-Brombenzyl-, die 2-Fluorbenzyl-, die 4-Fluorbenzyl-, die 4-Methylbenzyl-, die 4-Methoxybenzylgruppe.

Als Arylreste, die gegebenenfalls substituiert sein können, kommen solche mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen in Frage, beispielsweise der Phenyl- oder Naphthylrest, insbesondere der Phenylrest. Die Arylreste können ferner in beliebiger Stellung, beispielsweise mit 2, vorzugsweise mit 1 Substituenten, substituiert sein, wobei die energetisch begünstigten Stellen bevorzugt sind. Als Substituenten seien u.a. genannt Halogenatome, beispielsweise Fluor und Brom, vorzugsweise Chlor, Alkyl- oder Alkoxygruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispiele für substituierte Arylgruppen sind die 2-Chlorphenyl-, 3-Chlorphenyl-, 4-Chlorphenyl-, 3-Bromphenyl-, 4-Bromphenyl-, 4-Fluorphenyl-, 3-Methylphenyl-, 4-Methylphenyl-, 3,4-Dichlorphenyl-, 3-Chlor-4-methylphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 4-Ethoxyphenyl-, 3,4-Dimethoxyphenyl-, Cumenyl- und 4-Chlor-1-naphthylgruppe, von denen die durch Halogenatome substituierten Phenylgruppen bevorzugt sind.

Aryl- und Aralkylgruppen können auch Heteroatome im Ring, beispielsweise Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom tragen. Beispielsweise seien genannt der 3-Pyridyl-, der 2-(1-Phenyl-4-pyrazolyl)-ethyl- und der 2-Methyl-5-benzothiazolylrest.

Als nichtaromatische heterocyclische Reste kommen solche in Betracht, die sich von gesättigten und ungesättigten Heterocyclen ableiten. Beispielsweise seien genannt die Morpholinogruppe; die Thiomorpholinogruppe; die Pyrrolidinogruppe; die Piperidinogruppe; die Piperazinogruppe; die Hexahydroazepin-1-yl-gruppe; die Hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl-gruppe; eine 4-Alkyl- oder 4-Aralkylpiperazin-1-yl-gruppe, wie die 4-Methyl- oder 4-Ethyl- oder 4-Benzylpiperazin-1-yl-gruppe; eine Dialkylpiperazin-1-yl-gruppe, wie die 2,4-Dimethylpiperazin-1-yl-gruppe; eine 4-Alkyl- oder 4-Aralkyl-hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl-gruppe, wie die 4-Methyl- oder 4-Ethyl- oder 4-Benzylhexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl-gruppe; die 1,2,3,6-Tetrahydropyrid-1-yl-gruppe.

Die Cyclisierung der Verbindungen der Formel VII zu den Pyrazolobenzodiazepinonen der Formel IV wird nach an sich bekannten Verfahren durchgeführt. So erfolgt die Cyclisierung der Carbonsäuren VII (X= -OH) beispielsweise durch Erwärmen, vorzugsweise in Gegenwart eines Protonen abgebenden Mittels, auf Temperaturen zwischen 90 °C und 220 °C, vorzugsweise 120 ° bis 160 °C, ohne oder vorzugsweise in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels. Als Protonen abgebende Mittel kommen anorganischen Säuren und organische Säuren, beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Phosphorsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Essigsäure in Frage. Als inerte Lösungsmittel kommen wäßrige oder nicht wäßrige Medien, wie Toluol, Xylol, Chlorbenzol, o-Dichlorbenzol, Trichlorbenzole oder Diphenylether in Betracht. Die Abspaltung von Wasser in nicht-wäßrigem Reaktionsmedium kann gegebenenfalls mit Hilfe eines Wasserabscheiders oder durch Zusatz eines Trockenmittels, z.B. eines Molekularsiebs, erleichtert werden.

Die Cyclisierung kann auch mit Hilfe eines chemischen Kondensationsmittels vorgenommen werden, durch welches intermediär reaktive Säurederivate als Zwischenstufen, wie beispielsweise Säurehalogenide, gemischte Säureanhydride, O-Acylharnstoff oder aktivierte Ester, gebildet werden. Als chemische Kondensationsmittel seien beispielsweise genannt Dicyclohexylcarbodiimid, Chlorameisensäureethylester, Chlorameisensäureisopropylester, Chloracetonitril, Phosphoroxidtrichlorid. Diese Cyclisierungsreaktion wird in einem inerten Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon bei Temperaturen von -10°C bis 120°C , vorzugsweise 0°C bis 60°C , gegebenenfalls in Gegenwart einer Hilfsbase, z.B. von wasserfreiem Alkalimetallcarbonat, Triethylamin oder Pyridin, durchgeführt.

Im Falle der Carbonsäureester VII ($X = -O-R^9$) oder der Carboxamide VII $[\bar{X} = -N(R^{10})R^{11}]$ wird die Cyclisierung bei Temperaturen zwischen 0°C und 200°C , vorzugsweise 20 und 160°C , ohne oder in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, gegebenenfalls in Gegenwart eines basischen oder vorzugsweise sauren Katalysators durchgeführt. Die Reaktionszeiten betragen 15 Minuten bis 4 Stunden. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise Alkohole, wie Ethanol oder Glykol; Ether, wie Dioxan oder Diphenylether; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Toluol, Xylol oder o-Dichlorbenzol; oder Dimethylsulfoxid in Frage. Als Katalysatoren seien genannt basische Katalysatoren, wie Alkalimetallalkanolate, z.B. Natriumethylat oder Kalium-tert.-butanolat, oder vorzugsweise Natriumhydrid; oder saure Katalysatoren, wie organische oder anorganische Säuren, z.B. Essigsäure, Chloressigsäure, p-Toluolsulfonsäure, o-Chlorbenzoesäure, p-Tolylsäure, Nikotinsäure, Trifluoressigsäure, Fumarsäure, Chlorwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Kaliumhydrogensulfat, vorzugsweise Benzoessäure, wobei bis zu 2-3 Mol saurer Katalysator je Mol Ausgangsverbindung eingesetzt werden. Wird der Aminoester der allgemeinen For-

mel VII ($X = -O-R^9$) durch Reduktion einer Nitroverbindung der allgemeinen Formel VIII hergestellt, wird bei geeigneten Reaktionsbedingungen direkt der Tricyclus der allgemeinen Formel IV gebildet. Bevorzugt wird die Cyclisierung mit den Aminoverbindungen VII $\left[\bar{X} = -N(R^{10})R^{11} \right]$ durchgeführt.

Die Herstellung der Anilinopyrazolcarbonsäurederivate VII erfolgt durch Reduktion von Nitroverbindungen der allgemeinen Formel VIII, worin R^1 , R^2 und X die oben angeführte Bedeutung haben.

Die Reduktion der Nitroverbindungen erfolgt mittels üblicher Methoden, beispielsweise mit Natriumdithionit, Hydrazinhydrat und Raney-Nickel oder mit Wasserstoff in Gegenwart von Katalysatoren, wie Raney-Nickel oder Palladium auf Kohle, drucklos oder bei erhöhtem Druck, bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur, in den üblichen Lösungsmitteln, wie Wasser, Alkoholen, Ethern oder Eisessig, gegebenenfalls in Gegenwart von Mineralsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure oder Perchlorsäure.

Die Herstellung der Anilinopyrazolcarbonsäuren der allgemeinen Formel VII ($X = -OH$) erfolgt alternativ aus den entsprechenden Säurederivaten der allgemeinen Formel VII $\left[\bar{X} = -O-R^9 \text{ oder } -N(R^{10})R^{11} \right]$ durch Hydrolyse im sauren oder alkalischen Milieu nach an sich bekannten Methoden.

Die Herstellung von Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel VIII ($X = -OH$) wird durch Hydrolyse von Estern oder Amiden der allgemeinen Formel VIII ($X = -O-R^9$ bzw. $-N(R^{10})R^{11}$) in saurem oder alkalischem Milieu unter üblichen Bedingungen vorgenommen. Vice versa erhält man die Ester oder Amide der allgemeinen Formel VIII $\left[\bar{X} = -O-R^9 \text{ bzw. } -N(R^{10})R^{11} \right]$ aus den Säuren der allgemeinen Formel VIII ($X = -OH$) nach üblichen Methoden, z.B. durch Überführung der Säure in ein Säurehalogenid und dessen Umsetzung mit R^9-OH , z.B.

einem entsprechenden Alkohol oder Phenol bzw. dem entsprechenden Alkoholat oder Phenolat, oder einem Amin $\text{HN}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$.

Die Ester der allgemeinen Formel VIII, insbesondere die Alkylester, bzw. die Amide der allgemeinen Formel VIII $\text{[}\bar{\text{X}} = -\text{O}-\text{R}^9 \text{ bzw. } -\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}\text{]}$ werden durch Umsetzung von Aminopyrazolcarbonsäureestern der allgemeinen Formel IX bzw. Aminopyrazolcarbonsäureamiden der allgemeinen Formel IX $\text{[}\bar{\text{X}} = -\text{O}-\text{R}^9 \text{ bzw. } -\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}\text{]}$ mit o-Halogennitrobenzolen, z.B. mit o-Bromnitrobenzol unter Zusatz von Kupferkatalysatoren oder mit o-Chlornitrobenzol, vorzugsweise o-Fluornitrobenzol oder einem Gemisch aus o-Chlornitrobenzol und Fluornitrobenzol, wie es bei der Umsetzung von o-Chlornitrobenzol mit Kaliumfluorid entsteht, unter Zusatz eines Deprotonierungsmittels, z.B. Natriumhydrid, Kaliumcarbonat oder eines tertiären Amins, erhalten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IX werden durch Reduktion von Verbindungen der allgemeinen Formel X nach üblichen Methoden dargestellt. Verbindungen der allgemeinen Formel X werden aus den entsprechenden nach literaturbekannten oder analogen Methoden hergestellten nichtnitrierten Pyrazolcarbonsäuren durch Nitrierung und gegebenenfalls deren Umwandlung in Ester oder Amide hergestellt. Unsubstituierte Carboxamide der allgemeinen Formel X werden durch Hydrolyse entsprechender Nitrile erhalten, die nach literaturbekannten Verfahren aus entsprechenden 5-Halogen-pyrazolen und Cyaniden hergestellt werden. Herstellungsverfahren für Ausgangsprodukte sind z.B. beschrieben in: H.A.De Wald et al., J.Med.Chem. 16, 1346 (1973); US-PS 3,657,271; US-PS 3,939,161; C.Musante, Gazz, chim.ital. 75, 121-136 (1945); C.A.Rojahn, Ber.Dt.Ges. 59, 607-611 (1926); L.B.Townsend et al., J.Org.Chem. 39, 2023-2027 (1974); DE-OS 22 50 316; US-PS 3,553,209.

Zur Herstellung der Verbindungen I* werden entsprechende Ausgangsverbindungen II* bzw. III* eingesetzt.

Ausführungsbeispiele:

Die folgenden Beispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung. "F." bedeutet "Schmelzpunkt"; "Kp." bedeutet "Siedepunkt"; "Zers." steht für "unter Zersetzung".

Beispiel 1

3,5 g 4-Chloracetyl-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, 8,1 g N-Methylpiperazin und 50 ml Toluol werden 2 Stunden bei 80 °C gerührt. Man versetzt mit 60 ml verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die Schichten, schüttelt die wäßrige Phase noch mehrmals mit Toluol aus und engt sie im Vakuum zur Trockne ein. Den Rückstand rührt man mit 100 ml Isopropanol, filtriert und engt das Filtrat im Vakuum ein. Den Rückstand (4,0 g) reinigt man durch Rühren mit Diethylether und Umkristallisieren aus Toluol und erhält 2,2 g 1,3-Dimethyl-4-[(4-methylpiperazin-1-yl)acetyl]-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, F. 186-188 °C.

Beispiel 2

Man rührt 15,0 g 4-Chloracetyl-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, 21 g N-Methylpiperazin und 70 ml Dioxan 1 Stunde bei 80 °C, wobei das Dünnschichtchromatogramm bereits nach 20 Minuten vollständige Umsetzung anzeigt, und engt die Lösung im Vakuum zur Trockne ein. Man versetzt den Rückstand mit 150 ml Isopropanol und 40 ml Wasser, tropft 25 ml konzentrierte Salzsäure zu, kühlt im Eisbad und erhält 1,3-Dimethyl-4-[(4-methylpi-

perazin-1-yl)acetyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]-
[1,5]benzodiazepin-10-on-dihydrochlorid im Gemisch mit
N-Methylpiperazinhydrochlorid. Man löst die Hydrochloride
in Wasser und Chloroform, stellt mit 2n Natronlauge auf pH
8,2, schüttelt die wäßrige Phase erschöpfend mit Chloroform
aus, trocknet die organische Lösung und engt sie im Vakuum
zur Trockne ein. Man erhält 17,6 g 1,3-Dimethyl-4-[(4-methyl-
piperazin-1-yl)acetyl]-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]-
[1,5]benzodiazepin-10-on, F. 186-188 °C (aus Toluol). Dihy-
drochlorid F. 222-224 °C (Zers.); Hemifurat F. 257-258 °C
(Zers.); Succinat F. 172-174 °C).

Analog erhält man

- 1,3-Dimethyl-4-(morpholinoacetyl)-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]-[1,5]benzodiazepin-10-on (F. 201-203 °C),
- 4-[(4-Benzylpiperazin-1-yl)acetyl]-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]-[1,5]benzodiazepin-10-on (F. 215-218 °C),
- 4-[(4-Ethylpiperazin-1-yl)acetyl]-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]-[1,5]benzodiazepin-10-on,
- 4-[(2,4-Dimethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]-[1,5]benzodiazepin-10-on,
- 4-{[N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methylamino]acetyl}-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]-[1,5]benzodiazepin-10-on (F. 84-86 °C),
- 4-{[N-(2-Diethylaminoethyl)-N-ethylamino]acetyl}-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]-[1,5]benzodiazepin-10-on (F. 139,5-141 °C),
- 4-{[N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-ethylamino]acetyl}-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]-[1,5]benzodiazepin-10-on (F. 93-95,5 °C),
- 4-[(Hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)acetyl]-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]-[1,5]benzodiazepin-10-on

durch Umsetzung von 4-Chloracetyl-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]-[1,5]benzodiazepin-10-on mit Morpho-

lin, N-Benzylpiperazin, N-Ethylpiperazin, 1,3-Dimethylpiperazin, N,N,N'-Trimethyl-ethylendiamin, N,N,N'-triethyl-ethylendiamin, N'-Ethyl-N,N-dimethylethylendiamin bzw. Hexahydro-1-methyl-1H-1,4-diazepin.

Beispiel 3

Man erhitzt 2,0 g 4-Chloracetyl-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]/[1,5]benzodiazepin-10-on, 0,55 g Pyrrolidin, 0,85 g gemahlenes Natriumcarbonat und 15 ml absolutes Ethanol 2 Stunden zum Sieden, filtriert die heiße Lösung und engt im Vakuum ein. Man löst in Dichlormethan, wäscht die organische Lösung bei pH 7 mit Wasser, engt sie ein und erhält 2,05 g 1,3-Dimethyl-4-(pyrrolidinoacetyl)-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]/[1,5]benzodiazepin-10-on, F. 114-116 °C (aus Toluol).

Beispiel 4

Man rührt 2 g 4-Chloracetyl-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]/[1,5]benzodiazepin-10-on, 3,7 g Piperidin und 15 ml Dioxan 1 Stunde bei 80 °C, engt im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand aus Isopropanol/Wasser und Toluol/Petrolether um. Man erhält 2,0 g 1,3-Dimethyl-4-(piperidinoacetyl)-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]/[1,5]benzodiazepin-10-on, F. 156-158 °C.

Analog erhält man

1,3-Dimethyl-4-(pyrrolidinoacetyl)-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]/[1,5]benzodiazepin-10-on (F. 114-116 °C),
4-(Diethylaminoacetyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]/[1,5]benzodiazepin-10-on (F. 142,5-144 °C),
4-(Di-n-propylaminoacetyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]/[1,5]benzodiazepin-10-on,

4-(Di-n-butylaminoacetyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydro-
pyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
4-(N-Ethyl-n-butylaminoacetyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetra-
hydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
4-(Diallylaminoacetyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydro-
pyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
4-[(Hexahydroazepin-1-yl)acetyl]-1,3-dimethyl-1,4,9,10-te-
trahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
1,3-Dimethyl-4-[(N-methyl-n-butylamino)acetyl]-1,4,9,10-te-
trahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on
durch analoge Umsetzung von 4-Chloracetyl-1,3-dimethyl-1,4-
9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on mit
Pyrrolidin, Diethylamin, Di-n-propylamin, Di-n-butylamin,
N-Ethyl-n-butylamin, Diallylamin, Hexahydroazepin bzw. N-
Methyl-n-butylamin.

Beispiel 5

Man rührt 2,0 g 4-Chloracetyl-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetra-
hydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, 5,6 ml
40 %ige wäßrige Dimethylaminlösung und 10 ml Dichlormethan
2 Stunden bei 35 °C, versetzt mit 0,35 g Natriumcarbonat
und engt im Vakuum zur Trockne ein. Man versetzt mit wenig
Wasser, schüttelt die Lösung wiederholt mit Chloroform aus,
trocknet die organische Lösung mit Natriumsulfat und engt
sie zur Trockne ein. Man erhält 1,9 g 4-(Dimethylaminoacetyl)-
1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzo-
diazepin-10-on, F. 178-179 °C (aus Toluol).

Beispiel 6

Man rührt 2,0 g 4-Chloracetyl-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetra-
hydropyrazolo[4,3-b] benzodiazepin-10-on, 9 ml Diisopro-
pylamin, 100 mg Kaliumiodid und 15 ml Dioxan 70 Stunden un-

ter Rückfluß und engt im Vakuum die Lösung ein. Man versetzt mit Wasser und verdünnter Salzsäure bis pH 4, schüttelt die Lösung mit Ethylmethylketon aus, klärt mit Aktivkohle und fällt aus der wäßerigen Lösung unter Kühlen mit Eis mit verdünnter Natronlauge bei pH 9,5 farblose Kristalle aus, die aus Petrolether (Kp. 50-70 °C)/Essigsäureethylester (1:1) umkristallisiert werden. Man erhält 1,8 g 4-(Diisopropylaminoacetyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, F. 154-156 °C.

Analog erhält man

4-(N-n-Butyl-tert.-butylaminoacetyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-(Diisobutylaminoacetyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-(Di-sek.-butylaminoacetyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

1,3-Dimethyl-4-(N-methyl-tert.-butylaminoacetyl)-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

1,3-Dimethyl-4-(N-methyl-sek.-butylaminoacetyl)-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

durch Umsetzung von 4-Chloracetyl-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on mit N-n-Butyl-tert.-butylamin, Diisobutylamin, Di-sek.-butylamin, N-Methyl-tert.-butylamin bzw. N-Methyl-sek.-butylamin.

Beispiel 7

3,5 g 4-Chloracetyl-1-ethyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, 4,4 g-Methylpiperazin und 20 ml Dioxan werden entsprechend Beispiel 2 umgesetzt. Man erhält 3,0 g 1-Ethyl-3-methyl-4-[4-methylpiperazin-1-yl]acetyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, F. 145-146 °C.

Analog erhält man durch Umsetzung von 4-Chloracetyl-1-ethyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on mit 1-Ethylpiperazin bzw. 1,3-Dimethylpiperazin statt mit N-Methylpiperazin

1-Ethyl-4-[(4-ethylpiperazin-1-yl)acetyl]-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on bzw.

4-[(2,4-Dimethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-1-ethyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Beispiel 8

Analog Beispiel 2 erhält man

4-[(4-Ethylpiperazin-1-yl)acetyl]-1-isopropyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

3-Ethyl-4-[(4-ethylpiperazin-1-yl)acetyl]-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]benzodiazepin-10-on,

4-[(4-Ethylpiperazin-1-yl)acetyl]-3-isopropyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-[(4-Ethylpiperazin-1-yl)acetyl]-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

1-Ethyl-4-[(4-ethylpiperazin-1-yl)acetyl]-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-[(4-Ethylpiperazin-1-yl)acetyl]-1-isopropyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-[3-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-propionyl]-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-[2-(4-Ethylpiperazin-1-yl)-propionyl]-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-[(2,4-Dimethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-1-isopropyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-[(2,4-Dimethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-3-ethyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-[(2,4-Dimethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-3-isopropyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-[(2,4-Dimethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 4-[(2,4-Dimethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-1-ethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 4-[(2,4-Dimethyl-piperazin-1-yl)acetyl]-1-isopropyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 4-[3-(2,4-Dimethyl-piperazin-1-yl)-propionyl]-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 4-[2-(2,4-Dimethyl-piperazin-1-yl)-propionyl]-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on
 durch Umsetzung von
 4-Chloracetyl-1-isopropyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 4-Chloracetyl-3-ethyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 4-Chloracetyl-3-isopropyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 4-Chloracetyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 4-Chloracetyl-1-ethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 4-Chloracetyl-1-isopropyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 4-(3-Chlorpropionyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on bzw.
 4-(2-Chlorpropionyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on
 mit 1-Ethylpiperazin bzw. 1,3 Dimethylpiperazin.

Beispiel 9

Analog Beispiel 2 erhält man

1-Isopropyl-3-methyl-4-[(4-methyl-piperazin-1-yl)acetyl]-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

- 24 -

1,3-Dimethyl-4- $\overline{4}$ -(4-methyl-piperazin-1-yl)butyryl $\overline{7}$ -1,4,9,
10-tetrahydropyrazolo $\overline{4}$,3- $\underline{b}$ $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\underline{5}$ $\overline{7}$ benzodiazepin-10-on,
1-Methyl-4- $\overline{4}$ -(4-methyl-piperazin-1-yl)butyryl $\overline{7}$ -1,4,9,10-
tetrahydropyrazolo $\overline{4}$,3- $\underline{b}$ $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\underline{5}$ $\overline{7}$ benzodiazepin-10-on,
1-Ethyl-4- $\overline{4}$ -(4-methyl-piperazin-1-yl)butyryl $\overline{7}$ -1,4,9,10-te-
trahydropyrazolo $\overline{4}$,3- $\underline{b}$ $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\underline{5}$ $\overline{7}$ benzodiazepin-10-on,
1,3-Dimethyl-4- $\overline{5}$ -(4-methyl-piperazin-1-yl)valeryl $\overline{7}$ -1,4,9,
10-tetrahydropyrazolo $\overline{4}$,3- $\underline{b}$ $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\underline{5}$ $\overline{7}$ benzodiazepin-10-on,
1-Methyl-4- $\overline{5}$ -(4-methyl-piperazin-1-yl)valeryl $\overline{7}$ -1,4,9,10-
tetrahydropyrazolo $\overline{4}$,3- $\underline{b}$ $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\underline{5}$ $\overline{7}$ benzodiazepin-10-on,
1-Ethyl-4- $\overline{5}$ -(4-methyl-piperazin-1-yl)valeryl $\overline{7}$ -1,4,9,10-te-
trahydropyrazolo $\overline{4}$,3- $\underline{b}$ $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\underline{5}$ $\overline{7}$ benzodiazepin-10-on

durch Umsetzung von

4-Chloracetyl-1-isopropyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyra-
zolo $\overline{4}$,3- $\underline{b}$ $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\underline{5}$ $\overline{7}$ benzodiazepin-10-on,
4-Chloracetyl-3-isopropyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyra-
zolo $\overline{4}$,3- $\underline{b}$ $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\underline{5}$ $\overline{7}$ benzodiazepin-10-on,
4-Chloracetyl-3-ethyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
 $\overline{4}$,3- $\underline{b}$ $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\underline{5}$ $\overline{7}$ benzodiazepin-10-on,
4-Chloracetyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo $\overline{4}$,3- $\underline{b}$ $\overline{7}$ -
 $\overline{1}$, $\underline{5}$ $\overline{7}$ benzodiazepin-10-on,
4-Chloracetyl-1-ethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo $\overline{4}$,3- $\underline{b}$ $\overline{7}$ -
 $\overline{1}$, $\underline{5}$ $\overline{7}$ benzodiazepin-10-on,
4-Chloracetyl-1-isopropyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo $\overline{4}$,3- $\underline{b}$ $\overline{7}$ -
 $\overline{1}$, $\underline{5}$ $\overline{7}$ benzodiazepin-10-on,
4-(3-Chlorpropionyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazo-
lo $\overline{4}$,3- $\underline{b}$ $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\underline{5}$ $\overline{7}$ benzodiazepin-10-on,
4-(3-Chlorpropionyl)-3-ethyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropy-
razolo $\overline{4}$,3- $\underline{b}$ $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\underline{5}$ $\overline{7}$ benzodiazepin-10-on,
4-(3-Chlorpropionyl)-3-isopropyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahy-
dropyrazolo $\overline{4}$,3- $\underline{b}$ $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\underline{5}$ $\overline{7}$ benzodiazepin-10-on,
4-(3-Chlorpropionyl)-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
 $\overline{4}$,3- $\underline{b}$ $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\underline{5}$ $\overline{7}$ benzodiazepin-10-on,
4-(3-Chlorpropionyl)-1-ethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
 $\overline{4}$,3- $\underline{b}$ $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\underline{5}$ $\overline{7}$ benzodiazepin-10-on,

4-(3-Chlorpropionyl)-1-isopropyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
 4,3-b $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\overline{5}$ benzodiazepin-10-on,
 4-(2-Chlorpropionyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
 4,3-b $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\overline{5}$ benzodiazepin-10-on,
 4-(2-Chlorpropionyl)-3-ethyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydro-
 pyrazolo $\overline{4}$,3-b $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\overline{5}$ benzodiazepin-10-on,
 4-(2-Chlorpropionyl)-3-isopropyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahy-
 dropyrazolo $\overline{4}$,3-b $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\overline{5}$ benzodiazepin-10-on,
 4-(2-Chlorpropionyl)-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
 $\overline{4}$,3-b $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\overline{5}$ benzodiazepin-10-on,
 4-(2-Chlorpropionyl)-1-ethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
 $\overline{4}$,3-b $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\overline{5}$ benzodiazepin-10-on,
 4-(2-Chlorpropionyl)-1-isopropyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
 $\overline{4}$,3-b $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\overline{5}$ benzodiazepin-10-on,
 4-(4-Chlorbutyryl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
 $\overline{4}$,3-b $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\overline{5}$ benzodiazepin-10-on,
 4-(4-Chlorbutyryl)-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
 $\overline{4}$,3-b $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\overline{5}$ benzodiazepin-10-on,
 4-(4-Chlorbutyryl)-1-ethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
 $\overline{4}$,3-b $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\overline{5}$ benzodiazepin-10-on,
 4-(5-Chlorvaleryl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
 $\overline{4}$,3-b $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\overline{5}$ benzodiazepin-10-on,
 4-(5-Chlorvaleryl)-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
 $\overline{4}$,3-b $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\overline{5}$ benzodiazepin-10-on bzw.
 4-(5-Chlorvaleryl)-1-ethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
 $\overline{4}$,3-b $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\overline{5}$ benzodiazepin-10-on
 mit N-Methylpiperazin.

Beispiel 10

Analog Beispiel 5 erhält man

4-(Dimethylaminoacetyl)-1-ethyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahy-
 dropyrazolo $\overline{4}$,3-b $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\overline{5}$ benzodiazepin-10-on,
 4-(Dimethylaminoacetyl)-1-isopropyl-3-methyl-1,4,9,10-te-
 trahydropyrazolo $\overline{4}$,3-b $\overline{7}$ / $\overline{1}$, $\overline{5}$ benzodiazepin-10-on,

4-(Dimethylaminoacetyl)-3-ethyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on,
 4-(Dimethylaminoacetyl)-3-isopropyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on,
 4-(Dimethylaminoacetyl)-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on,
 4-(Dimethylaminoacetyl)-1-ethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on,
 4-(Dimethylaminoacetyl)-1-isopropyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on,
 4-3-(Dimethylamino)-propionyl-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on,
 4-2-(Dimethylamino)-propionyl-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on,
 4-4-(Dimethylamino)butyryl-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on,
 4-5-(Dimethylamino)valeryl-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on

durch Umsetzung von

4-Chloracetyl-1-ethyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on,
 4-Chloracetyl-1-isopropyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on,
 4-Chloracetyl-3-ethyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on,
 4-Chloracetyl-3-isopropyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on,
 4-Chloracetyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on,
 4-Chloracetyl-1-ethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on,
 4-Chloracetyl-1-isopropyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on,
 4-(3-Chlorpropionyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on,
 4-(2-Chlorpropionyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]1,5-benzodiazepin-10-on,

4-(4-Chlorbutyryl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on bzw.

4-(5-Chlorvaleryl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

mit Dimethylamin.

Beispiel 11

Analog Beispiel 4 erhält man

1-Ethyl-3-methyl-4-(propylidinoacetyl)-1,4,9,10-tetrahydro-
pyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

1-Isopropyl-3-methyl-4-(pyrrolidinoacetyl)-1,4,9,10-tetra-
hydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

3-Ethyl-1-methyl-4-(pyrrolidinoacetyl)-1,4,9,10-tetrahydro-
pyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

3-Isopropyl-1-methyl-4-(pyrrolidinoacetyl)-1,4,9,10-tetra-
hydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

1-Methyl-4-(pyrrolidinoacetyl)-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on (F: 197-199 °C),

1-Ethyl-4-(pyrrolidinoacetyl)-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

1-Isopropyl-4-(pyrrolidinoacetyl)-1,4,9,10-tetrahydropyra-
zolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

1,3-Dimethyl-4-[3-(pyrrolidino)-propionyl]-1,4,9,10-tetra-
hydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

1,3-Dimethyl-4-[2-(pyrrolidino)-propionyl]-1,4,9,10-tetra-
hydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

1,3-Dimethyl-4-[4-(pyrrolidino)-butyryl]-1,4,9,10-tetra-
hydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

1,3-Dimethyl-4-[5-(pyrrolidino)-valeryl]-1,4,9,10-tetra-
hydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

durch Umsetzung von

4-Chloracetyl-1-ethyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-Chloracetyl-1-isopropyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyra-
zolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-Chloracetyl-3-ethyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on,
4-Chloracetyl-3-isopropyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyra-
zolo/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on,
4-Chloracetyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo/4,3-b/-
/1,5/benzodiazepin-10-on,
4-Chloracetyl-1-ethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo/4,3-b/-
/1,5/benzodiazepin-10-on,
4-Chloracetyl-1-isopropyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo/4,3-b/-
/1,5/benzodiazepin-10-on,
4-(3-Chlorpropionyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazo-
lo/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on,
4-(2-Chlorpropionyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyra-
zolo/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on,
4-(4-Chlorbutyryl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on bzw.
4-(5-Chlorvaleryl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on
mit Pyrrolidin.

Die folgenden "Versuche" dienen zur näheren Erläuterung der Herstellung der Ausgangsverbindungen (Zwischenprodukte)

A. 4-/(2-(Aminophenyl)amino)-5-pyrazolcarbonsäurederivate

Versuch 1: 4-/(2-(Aminophenyl)amino)-N,N,1,3-tetramethylpyrazol-5-carboxamid

85,4 g N,N,1,3-Tetramethyl-4-/(2-nitrophenyl)amino)-pyrazol-5-carboxamid, 8,5 g 10 % Palladium-Kohle und 1100 ml Methanol werden 3,5 Stunden bei 25 °C in einer Umlaufhydrierungsapparatur drucklos hydriert. Man filtriert, engt die Lösung zur Trockne ein und rührt den Rückstand mit einer Mischung aus 80 ml Petrolether (Kp. 50-70 °C) und 40 ml Essigsäureethylester. Man erhält 75 g 4-/(2-(Aminophenyl)amino)-N,N,1,3-tetramethylpyrazol-5-carboxamid, zuerst F. 137-139 °C, beim Stehen Umwandlung in ein Produkt mit F. 171-172 °C.

Analog erhält man

4-/(2-Aminophenyl)amino)-N,1,3-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid (F. 151,5-152,5 °C),

4-/(2-Aminophenyl)amino)-N,N-diethyl-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carboxamid,

1-/(4-/(2-Aminophenyl)amino)-1,3-dimethyl-pyrazol-5-yl)-carbonyl)piperidin,

4-/(2-Aminophenyl)amino)-1-ethyl-N,N,3-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid (F. 144-145 °C),

4-/(2-Aminophenyl)amino)-1-isopropyl-N,N,3-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid,

4-/(2-Aminophenyl)amino)-N,N,1-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid (F. 142-144 °C),

4-/(2-Aminophenyl)amino)-1-ethyl-N,N-dimethyl-pyrazol-5-carboxamid,

4-/(2-Aminophenyl)amino)-1-isopropyl-N,N-dimethyl-pyrazol-5-carboxamid,

4-/(2-Aminophenyl)amino)-3-ethyl-N,N,1-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid,

4-[(2-Aminophenyl)amino]-3-isopropyl-N,N,1-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid,

4-[(2-Aminophenyl)amino]-N,1,3-trimethyl-N-phenyl-pyrazol-5-carboxamid

aus

N,1,3-Trimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid,

N,N-Diethyl-1,3-dimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid,

1-[(1,3-Dimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-yl)-carbonyl]-piperidin,

1-Ethyl-N,N,3-trimethyl-4-[(2-Nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid,

1-Isopropyl-N,N,3-trimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid,

N,N,1-Trimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid,

1-Ethyl-N,N-dimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid,

1-Isopropyl-N,N-dimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid,

3-Ethyl-N,N,1-trimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid,

3-Isopropyl-N,N,1-trimethyl-4-[(2-Nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid bzw.

N,1,3-Trimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-N-phenyl-pyrazol-5-carboxamid

durch Reduktion der Nitrogruppe.

Versuch 2: 4-[(2-Aminophenyl)amino]-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carboxamid

Man hydriert 8,6 g 1,3-Dimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid an 0,8 g 10 % Palladium-Kohle und 400 ml Ethanol 1 Stunde bei 50 °C analog Versuch 1. Man filtriert, engt das Filtrat zur Trockne ein, kristallisiert den Eindampfungsrückstand aus 160 ml Essigsäureethylester

und 120 ml Cyclohexan um und erhält 7,1 g 4-[(2-Aminophenyl)amino]-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carboxamid. F. 182-184 °C (Zers.).

Versuch 3: 4-[(2-Aminophenyl)amino]-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carbonsäure-n-amylolester

15 g 1,3-Dimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carbonsäure-n-amylolester werden in 250 ml Ethanol mit 4 g 10 % Palladium-Kohle 5 Stunden in einer drucklosen Umlaufhydrierungsapparatur bei Raumtemperatur hydriert, wonach das Dünnschichtchromatogramm quantitative Umsetzung anzeigt. Man filtriert den Katalysator ab, engt die Lösung im Vakuum ein und erhält als öligen Rückstand 13,5 g 4-[(2-Aminophenyl)amino]-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carbonsäure-n-amylolester.

Analog erhält man

4-[(2-Aminophenyl)amino]-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carbonsäuremethylester (F. 100-101,5 °C),

4-[(2-Aminophenyl)amino]-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carbonsäureethylester,

4-[(2-Aminophenyl)amino]-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carbonsäurephenylester aus

1,3-Dimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carbonsäuremethylester,

1,3-Dimethyl-4-[(2-Nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carbonsäureethylester bzw.

1,3-Dimethyl-4-[(2-Nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carbonsäurephenylester

durch Reduktion der Nitrogruppe (Hydrierung) in Methanol.

Versuch 4: 4-[(2-Aminophenyl)amino]-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carbonsäure

Man versetzt 13 g 1,3-Dimethyl-4-[(2-aminophenyl)amino]-pyrazol-5-carbonsäure-n-amylolester bei Raumtemperatur mit einer Lösung von 2,9 g Natriumhydroxid in 100 ml entgastem Ethanol und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur. Man stellt

die Lösung mit verdünnter Salzsäure auf pH 9, destilliert den Alkohol ab, schüttelt die wäßerige Lösung mit Dichlormethan aus, stellt die wäßerige Lösung auf pH 7 und engt bei 60 °C im Vakuum ein. Als Rückstand erhält man vermischt mit anorganischen Salzen zum Teil ölige 4-(2-Aminophenylamino)-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carbonsäure.

B: 4-[(2-Nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carbonsäurederivate

Versuch 5: N,N,1,3-Tetramethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid

Zu einer Lösung von 26,5 g 4-Amino-N,N,1,3-tetramethylpyrazol-5-carboxamid in 100 ml Dimethylformamid fügt man unter Stickstoff 10,5 g Natriumhydrid (75 % in Paraffinöl), tropft zu der Suspension innerhalb 2 Stunden bei 40-45 °C eine Lösung von 28 g 1-Fluor-2-nitrobenzol in 25 ml Dimethylformamid, rührt noch 4 Stunden bei 40 °C, neutralisiert die rote Lösung durch Zugabe von Eisessig und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man unterwirft den Rückstand einer Wasserdampfdestillation, löst den Rückstand in Dichlormethan/Methanol (9:1), chromatographiert über Kieselgel und erhält 35,0 g gelbe Kristalle von N,N,1,3-Tetramethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid. F. 144-146 °C (aus Essigsäureethylester).

Analog erhält man

N,N-Diethyl-1,3-dimethyl-4-[(2-Nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid,

1-[(1,3-Dimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-yl)-carbonyl]-piperidin,

1-Ethyl-N,N,3-trimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid (F. 97-98 °C),

1-Isopropyl-N,N,3-trimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid,

N,N,1-Trimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid (F. 138,5-140 °C),

1-Ethyl-N,N-dimethyl-4- $\text{--}[(2\text{-nitrophenyl})\text{amino}]$ -pyrazol-5-carboxamid,
 1-Isopropyl-N,N-dimethyl-4- $\text{--}[(2\text{-nitrophenyl})\text{amino}]$ -pyrazol-5-carboxamid,
 3-Ethyl-N,N,1-trimethyl-4- $\text{--}[(2\text{-nitrophenyl})\text{amino}]$ -pyrazol-5-carboxamid (F. 114-115 °C) bzw.
 3-Isopropyl-N,N,1-trimethyl-4- $\text{--}[(2\text{-nitrophenyl})\text{amino}]$ -pyrazol-5-carboxamid aus
 4-Amino-N,N-diethyl-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carboxamid,
 1- $\text{--}[(4\text{-Amino-1,3-dimethyl-pyrazol-5-yl})\text{-carbonyl}]$ -piperidin,
 4-Amino-ethyl-N,N,3-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid,
 4-Amino-1-isopropyl-N,N,3-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid,
 4-Amino-N,N,1-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid,
 4-Amino-1-ethyl-N,N-dimethyl-pyrazol-5-carboxamid,
 4-Amino-1-isopropyl-N,N-dimethyl-pyrazol-5-carboxamid,
 4-Amino-3-ethyl-N,N,1-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid bzw.
 4-Amino-3-isopropyl-N,N,1-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid
 durch Umsetzung mit 1-Fluor-2-nitrobenzol.

Versuch 6: N,N,1,3-Tetramethyl-4- $\text{--}[(2\text{-nitrophenyl})\text{amino}]$ -pyrazol-5-carboxamid

Zu einer Lösung von 2,0 g 4-Amino-N,N,1,3-tetramethyl-pyrazol-5-carboxamid in 20 ml Dimethylformamid fügt man unter Stickstoff 1,1 g Natriumhydrid (75 % in Paraffinöl) und dann 3,5 g 1-Chlor-2-nitrobenzol, rührt 4 Stunden bei 40 °C und 24 Stunden bei Raumtemperatur und arbeitet analog Versuch 5 auf. Man erhält 2,0 g N,N,1,3-Tetramethyl-4- $\text{--}[(2\text{-nitrophenyl})\text{amino}]$ -pyrazol-5-carboxamid, F. 144-146 °C.

Versuch 7: N,N,1,3-Tetramethyl-4- $\text{--}[(2\text{-nitrophenyl})\text{amino}]$ -pyrazol-5-carboxamid

2,0 g 4-Amino-N,N,1,3-tetramethyl-pyrazol-5-carboxamid,
 2,0 g 1-Fluor-2-nitrobenzol und 1,8 g N-Ethylmorpholin
 werden 12 Stunden auf 150 °C erhitzt. Man versetzt das Reaktionsprodukt mit verdünnter Salzsäure, saugt den kristallinen Rückstand ab, trocknet ihn und rührt mit we-

nig Petrolether (Kp. 40 °C) aus. Man erhält 2,5 g N,N,1,3-Tetramethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid, F. 144-146 °C (aus Essigester).

Analog erhält man aus 4-Amino-N,1,3-trimethyl-pyrazol-5-carboxamidhydrochlorid, N-Ethylmorpholin und 1-Fluor-2-nitrobenzol als gelbe Kristalle N,1,3-Trimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid, F. 223-225 °C.

Versuch 8: 1,3-Dimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid

Man behandelt eine Mischung aus 10,35 g 4-Amino-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carboxamid-hydrochlorid, 22,4 g 1-Brom-2-nitrobenzol, 15 g gemahlenem Kaliumcarbonat, 2,7 g Kupfer (I)-chlorid und 55 ml Dimethylformamid zur Homogenisierung mit Ultraschall und erwärmt 1 Stunde auf 90 °C. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und chromatographiert den Rückstand mit einer Mischung aus Methylenchlorid/Methanol (93:7) über Kieselgel und kristallisiert aus Toluol um. Man erhält 10,0 g gelbe Kristalle von 1,3-Dimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid, F. 232-233 °C.

Analog erhält man

N,1,3-Trimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carboxamid (F. 223-225 °C)

aus

4-Amino-N,1,3-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid-hydrochlorid durch Umsetzung mit 1-Brom-2-nitrobenzol.

Versuch 9: 1,3-Dimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carbonsäure-n-amylolester

16 g 4-Amino-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carbonsäureethylester, 36 g 1-Brom-2-nitrobenzol, 24 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 150 ml n-Amylalkohol werden 12 Stunden unter langsamen Abdestillieren von Reaktionswasser über eine kurze Kolonne

erhitzt, wobei 8,2 g Kupferpulver und 8,2 g Kupfer(I)-chlorid, in jeweils 4 Portionen verteilt, zugesetzt werden. Man verdünnt die abgekühlte Reaktionsmischung mit 250 ml Essigsäureethylester, filtriert die anorganischen Salze ab, engt ein und chromatographiert den erhaltenen Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Petrolether (50/70 °C) Essigsäureethylester (4:1). Durch Umesterung mit dem Lösungsmittel während der Reaktion isoliert man als Hauptfraktion nicht den entsprechenden Ethylester, sondern 20 g öligen 1,3-Dimethyl-4- $\text{[}(2\text{-nitrophenyl)amino]pyrazol-5-carbonsäure-n-amy-lester}$. F. 60-62 °C (aus Methanol/Wasser).

Versuch 10: 1,3-Dimethyl-4- $\text{[}(2\text{-nitrophenyl)amino]pyrazol-5-carbonsäure}$

4,05 g 1,3-Dimethyl-4- $\text{[}(2\text{-nitrophenyl)amino]pyrazol-5-carbonsäure-n-amy-lester}$ (Versuch 9) und eine Lösung von 0,7 g Natriumhydroxid in 80 ml Ethanol werden 4 Stunden bei 40 °C in einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Man stumpft die Lösung mit Eisessig auf pH 9-10 ab, engt im Vakuum ein, versetzt den Rückstand mit Wasser, schüttelt mit Dichlormethan aus und säuert die wässrige Lösung mit verdünnter Salzsäure an. Man erhält 2,7 g 1,3-Dimethyl-4- $\text{[}(2\text{-nitrophenyl)amino]pyrazol-5-carbonsäure}$, F. 253-254 °C (Zers.).

Versuch 11: 1,3-Dimethyl-4- $\text{[}(2\text{-nitrophenyl)amino]pyrazol-5-carbonsäurechlorid}$

2,6 g 1,3-Dimethyl-4- $\text{[}(2\text{-nitrophenyl)amino]pyrazol-5-carbonsäure}$ und 10 ml Thionylchlorid werden 3 Stunden bei 80 °C gerührt, die Lösung eingeengt und je 3 ml mit 10 ml Toluol versetzt und wieder eingeengt. Man erhält als orangefarbenes Öl 2,9 g 1,3-Dimethyl-4- $\text{[}(2\text{-nitrophenyl)amino]pyrazol-5-carbonsäurechlorid}$.

Versuch 12: 1,3-Dimethyl-4- $\text{--}\overline{\text{[}}(2\text{-nitrophenyl)amino}\overline{\text{]}}$ -pyrazol-5-carbonsäurephenylester

Das Carbonsäurechlorid aus Versuch 11 wird mit 5 ml absolutem Dioxan und 1,6 g Natriumphenolat 30 Minuten auf 80 °C erwärmt, die Lösung filtriert und eingeengt. Man versetzt mit Toluol, schüttelt mehrmals mit Wasser aus und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man erhält als Öl 3,0 g 1,3-Dimethyl-4- $\text{--}\overline{\text{[}}(2\text{-nitrophenyl)amino}\overline{\text{]}}$ -pyrazol-5-carbonsäurephenylester.

Versuch 13: 1,3-Dimethyl- $\text{--}\overline{\text{[}}4\text{--}(2\text{-nitrophenyl)amino}\overline{\text{]}}$ pyrazol-5-carbonsäuremethylester

Man erhitzt 13,0 g 4-Amino-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carbonsäuremethylester, 32,0 g 1-Brom-2-nitrobenzol, 10,7 g wasserfreies Kaliumcarbonat, 8,0 g Kupfer(I)-chlorid (Zugabe in 3 Portionen) und 75 ml Dimethylformamid 9 Stunden auf 150 °C, destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und chromatographiert den Rückstand mit Cyclohexan/Essigsäureethylester (1:1) über Kieselgel. Man erhält 3,1 g 1,3-Dimethyl- $\text{--}\overline{\text{[}}4\text{--}(2\text{-nitrophenyl)amino}\overline{\text{]}}$ pyrazol-5-carbonsäuremethylester, F. 127-129 °C, und als Nebenprodukt 1,3-Dimethyl-4- $\text{--}\overline{\text{[}}(2\text{-nitrophenyl)amino}\overline{\text{]}}$ pyrazol, F. 171-173 °C.

Versuch 14: N,1,3-Trimethyl-4- $\text{--}\overline{\text{[}}(2\text{-nitrophenyl)amino}\overline{\text{]}}$ -N-phenyl-pyrazol-5-carboxamid

Zu einer Lösung von 2,95 g 1,3-Dimethyl-4- $\text{--}\overline{\text{[}}(2\text{-nitrophenyl)amino}\overline{\text{]}}$ -pyrazol-5-carbonsäurechlorid in 10 ml Dioxan tropft man 2,7 g N-Methylanilin und erwärmt 1 Stunde auf 90 °C. Man engt die Lösung im Vakuum ein, versetzt mit Wasser und etwas verdünnter Salzsäure und erhält 3,1 g N,1,3-Trimethyl-4- $\text{--}\overline{\text{[}}(2\text{-nitrophenyl)amino}\overline{\text{]}}$ -N-phenyl-pyrazol-5-carboxamid.

Analog erhält man

N,N-Diethyl-1,3-dimethyl-4- $\text{--}\overline{\text{[}}(2\text{-nitrophenyl)amino}\overline{\text{]}}$ -pyrazol-5-carboxamid,

1- $\left[\begin{array}{c} 1,3\text{-Dimethyl-4-} \\ \text{carbonyl} \end{array} \right] \text{-(2-nitrophenyl)amino-pyrazol-5-yl} \text{ -}$
 N,1,3-Trimethyl-4- $\left[\begin{array}{c} 1,3\text{-Dimethyl-4-} \\ \text{carbonyl} \end{array} \right] \text{-(2-nitrophenyl)amino-pyrazol-5-carboxa-}$
 mid
 durch Umsetzung des Säurechlorids mit Diethylamin, Piperi-
 din oder Methylamin.

C: 4-Aminopyrazol-5-carbonsäurederivate

Versuch 15: 4-Amino-N,N,1,3-tetramethyl-pyrazol-5-carboxamid

19,0 g N,N,1,3-Tetramethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid in
 400 ml Methanol werden in Gegenwart von 2,0 g 10 % Palladi-
 um-Kohle im Autoklaven mit 80-110 bar (8000-11000 kPa) Was-
 serstoffdruck 8 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Man
 filtriert, destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und
 erhält 16,1 g kristallines 4-Amino-N,N,1,3-tetramethylpyra-
 zol-5-carboxamid, F. 116-118 °C (aus Ethylacetat).

Analog erhält man

4-Amino-N,1,3-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid (Hydrochlorid
 F. 242-244 °C),

4-Amino-1-ethyl-N,N,3-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid
 (F. 81-82 °C),

4-Amino-N,N-diethyl-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carboxamid,

1- $\left[\begin{array}{c} 4\text{-Amino-1,3-dimethyl-pyrazol-5-yl} \\ \text{carbonyl} \end{array} \right] \text{-piperidin,}$

4-Amino-N,N,1-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid (F. 127-133 °C),

4-Amino-1-Ethyl-N,N-dimethyl-pyrazol-5-carboxamid,

4-Amino-1-isopropyl-N,N-dimethyl-pyrazol-5-carboxamid,

4-Amino-3-ethyl-N,N,1-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid bzw.

4-Amino-3-isopropyl-N,N,1-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid

durch Hydrierung von

N,1,3-Trimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid,

1-Ethyl-N,N,3-trimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid,

N,N-Diethyl-1,3-dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid,

1- $\left[\begin{array}{c} 1,3\text{-Dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-yl} \\ \text{carbonyl} \end{array} \right] \text{-piperidin,}$

N,N,1-Trimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid,
 1-Ethyl-N,N-dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid,
 1-Isopropyl-N,N-dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid,
 3-Ethyl-N,N,1-trimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid bzw.
 3-Isopropyl-N,N,1-trimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid.

Versuch 16: 4-Amino-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carboxamid

- a) Man hydriert 10,5 g 1,3-Dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid in 150 ml Methanol mit 1,0 g 10 % Palladium-Kohle im Autoklaven mit 50 bar Wasserstoffdruck 2 Stunden bei 70 °C. Man filtriert und engt im Vakuum zur Trockne ein. Die freie Base (F. 155-157 °C nach Umkristallisation aus Essigsäureethylester/Cyclohexan) wird in Ethanol gelöst und mit etherischer Chlorwasserstofflösung werden 7,4 g Hydrochlorid (F. 232-234 °C unter Zers.) gefällt.
- b) Zu einer Suspension von 2,0 g 1,3-Dimethyl-4-nitropyrazol-5-carboxamid und ca. 0,2 g feuchtem Raney-Nickel in 15 ml Ethanol tropft man bei 60 ° - 75 °C 1,1 ml Hydrazinhydrat, hält die Lösung 1,5 Stunden am Sieden, filtriert, engt im Vakuum zur Trockne ein und fällt mit etherischer Chlorwasserstofflösung 1,3 g Hydrochlorid aus, F. 232- 234 °C (Zers.).

Versuch 17: 4-Amino-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carbonsäureethylester

20 g 1,3-Dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carbonsäureethylester werden in 250 ml Ethanol mit 4 g 10 % Palladium-Kohle 5,5 Stunden in einer drucklosen Umlaufhydrierungsapparatur bei Raumtemperatur hydriert. Man engt die Lösung ein und bringt den Rückstand durch Zusatz von Petrolether (50/70 °C) zur Kristallisation. Man erhält 15,6 g 4-Amino-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carbonsäureethylester, F. 55,5- 56,5 °C.

Analog erhält man

4-Amino-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carbonsäuremethylester
(F. 76-78 °C, Hydrochlorid F. 183-185 °C unter Zers.) bzw.

4-Amino-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carbonsäure-n-amylester
(Hydrochlorid F. 131-133 °C) aus

1,3-Dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carbonsäuremethylester bzw.

1,3-Dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carbonsäure-n-amylester.

D: 4-Nitro-pyrazol-5-carbonsäurederivate

Versuch 18: N,N,1,3-Tetramethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid

Man tropft eine Lösung von 40 g 1,3-Dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carbonsäurechlorid in 50 ml Dichlormethan bei 10-20 °C unter Kühlung zu 43 g einer 40 % wässrigen Dimethylaminlösung, rührt noch 20 Minuten, macht mit Kaliumcarbonat alkalisch, trennt die organische Schicht ab und schüttelt die wässrige Phase mit Dichlormethan aus. Man trocknet die organische Lösung, engt sie ein, verreibt den Rückstand mit Petrolether (Kp. 40-70 °C) und erhält 38,3 g N,N,1,3-Tetramethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid, F. 57-59,5 °C, das sich beim Umkristallisieren aus Cyclohexan in ein Produkt mit F. 114-115 °C umwandelt.

Analog werden

N,1,3-Trimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid (F. 158-160 °C),

1-Ethyl-N,N,3-trimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid (F. 59-60,5 °C),

1-[(1,3-Dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-yl)-carbonyl]-piperidin,

N,N,1-Trimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid (F. 104-119 °C),

1-Ethyl-N,N-dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid,

1-Isopropyl-N,N-dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid,

3-Ethyl-N,N,1-trimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid
(F. 91-92 °C),

3-Isopropyl-N,N,1-trimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid bzw.

4-[(1-Ethyl-3-methyl-4-nitro-pyrazol-5-yl)-carbonyl]-morpholin,

aus den entsprechenden 4-Nitro-pyrazol-5-carbonsäurechloriden und Aminen erhalten.

Versuch 19: 1,3-Dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid

27,2 g 1,3-Dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carbonitril und 65 ml konzentrierte Schwefelsäure werden 6 Stunden bei 80 °C gerührt. Man gießt auf 700 g Eis und Wasser, filtriert den Niederschlag ab, suspendiert ihn in Eiswasser und neutralisiert mit Natriumhydrogencarbonat und erhält 27,3 g 1,3-Dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carboxamid, F. 164-165 °C.

Versuch 20: 1,3-Dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carbonsäureethylester

Zu 37 g 1,3-Dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carbonsäure werden in Portionen 44,6 g Phosphorpentachlorid zugegeben, wobei sich der Ansatz allmählich verflüssigt. Unter Rühren wird auf 100 °C Badtemperatur geheizt und nach 1 Stunde Rühren im Rotationsverdampfer eingeengt, 3 mal Toluol zugegeben und wieder eingeengt. Zu dem kristallisierten Rückstand von 1,3-Dimethyl-4-nitropyrazol-5-carbonsäurechlorid fügt man unter Kühlen 37 ml absolutes Ethanol hinzu, erwärmt 1 Stunde auf 50 °C, engt die Lösung im Vakuum ein, versetzt mit 300 ml Essigsäureethylester, schüttelt mit Natriumhydrogencarbonatlösung aus und engt ein. Man erhält 41,2 g 1,3-Dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carbonsäureethylester, F. 47-48 °C.

Analog erhält man

1,3-Dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carbonsäuremethylester (F. 71-72 °C) bzw. 1,3-Dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carbonsäure-n-amylester (Öl)

aus 1,3-Dimethyl-4-nitro-pyrazol-5-carbonsäurechlorid und dem entsprechenden Alkohol.

Versuch 21: 1-Methyl-4-nitro-pyrazol-5-carbonsäure

18,8 g 1-Methyl-pyrazol-5-carbonsäure (F. 227-228 °C) werden in einer Mischung aus 23,5 g 100 %iger Salpetersäure und 17 ml 25 %igem Oleum 8 Stunden bei 55-60 °C und 4,5 Stunden bei 70-75 °C gerührt. Man gießt auf Eis, extrahiert mit Dichlormethan/Ethanol (9:1) und engt ein. Man erhält 27 g 1-Methyl-4-nitro-pyrazol-5-carbonsäure, F. 162-164 °C unter Zers. (aus Ethylacetat).

Versuch 22: 3-Isopropyl-1-methyl-4-nitro-pyrazol-5-carbonsäure

- a) Zu einer Lösung von 23,0 g Natrium in 290 ml absolutem Ethanol tropft man bei 6-20 °C unter leichtem Kühlen eine Mischung aus 148 g Oxalsäurediethylester und 86 g Aceton und läßt die kristallisierende Mischung über Nacht stehen. Man verdünnt mit 500 ml Ethanol, filtriert und erhält 185 g Natrium-5-methyl-2,4-dioxo-hexanoat.
- b) Zu 180 g Natriumsalz aus (a) in 800 ml Ethanol tropft man 44,6 g Eisessig in 200 ml Ethanol und bei -3° bis 0°C 52,9 g Hydrazinhydrat, destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, versetzt mit Wasser und extrahiert mit Chloroform. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, versetzt mit Toluol, engt ein, trocknet den kristallinen Rückstand über Paraffin und turbiniert ihn in 600 ml Eiswasser. Man erhält 141 g 5-Isopropyl-pyrazol-3-carbonsäureethylester, F. 70,5-71 °C (aus Wasser).
- c) 5,9 g des Esters aus (b) und 4,1 g Dimethylsulfat werden 2,5 Stunden auf 90 °C erwärmt, dann tropft man 18 ml 6n Natronlauge zu, rührt 2,5 Stunden bei 80 °C, säuert in der Wärme mit konzentrierter Salzsäure an, filtriert den Niederschlag ab und rührt ihn in Eiswasser und erhält 4,1 g 3-Isopropyl-1-methyl-pyrazol-5-carbonsäure, F. 159-160 °C (aus Dioxan/Cyclohexan).

- d) 4 g Carbonsäure aus (c), 3,6 ml 100 %ige Salpetersäure und 4,2 ml 25 %iges Oleum werden 20 Stunden bei 60 °C und 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gießt auf Eis und erhält 3-Isopropyl-1-methyl-4-nitro-pyrazol-5-carbonsäure.

E: 4-Halogenalkanoyl-tetrahydropyrazolo/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on

Versuch 23: 4-Chloracetyl-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on

Zu 2,9 g 1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on, 6 g wasserfreiem Kalziumcarbonat, 40 ml Dioxan und 20 ml Toluol tropft man in 30 Minuten bei 70-80 °C eine Lösung von 2,1 g Chloracetylchlorid in 10 ml Toluol und rührt noch 2 Stunden bei dieser Temperatur. Man engt zur Trockne ein, kocht den Rückstand 3 mal mit je 25 ml Chloroform aus und engt das Filtrat zur Trockne ein. Man erhält 3,6 g 4-Chloracetyl-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on, F. 246-248 °C (Zers.).

Versuch 24: 4-Chloracetyl-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on

Zu einer siedenden Lösung von 2,3 g 1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on in 30 ml absolutem Dioxan werden in 40 Minuten gleichzeitig 2 g Chloracetylchlorid und 2 g Triethylamin getropft und 3 Stunden weitergerührt. Man läßt erkalten, filtriert, engt das Filtrat zur Trockne ein und chromatographiert über eine Kieselgelsäule mittels eines Gemisches von Petrolether/Essigsäureethylester (1:1), kristallisiert aus Toluol um und erhält 2,0 g 4-Chloracetyl-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on, F. 246-248 °C (Zers.).

Versuch 25: 4-Chloracetyl-1-ethyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Man rührt 6,7 g 1-Ethyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, 4,0 g Chloracetylchlorid, 10 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 70 ml trockenes Dioxan unter Stickstoff 1 Stunde bei 80 °C, filtriert in der Wärme und rührt den Niederschlag der anorganischen Salze 3 mal warm mit Chloroform aus. Die organischen Filtrate werden im Vakuum zur Trockne eingeengt; der Rückstand wird mit Wasser und Natriumhydrogencarbonatlösung bei pH 6 gerührt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 50 °C getrocknet. Man erhält 8,7 g 4-Chloracetyl-1-ethyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydro-pyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, F. 208-209,5 °C.

Analog erhält man

4-Chloracetyl-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on (F. 246-248 °C unter Zers.),

4-Chloracetyl-3-ethyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on (F. 217-218,5 °C),

4-Chloracetyl-3-isopropyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-Chloracetyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on; F. 245-246 °C (Zers.),

4-Chloracetyl-1-ethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-Chloracetyl-1-isopropyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

durch Umsetzung von Chloracetylchlorid mit

1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

3-Ethyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

3-Isopropyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

1-Methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

1-Ethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on bzw.

1-Isopropyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Versuch 26: 4-(3-Chlorpropionyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Man rührt 5,0 g 1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, 5,2 g 3-Chlorpropionylchlorid, 11 g gemahlenes Kaliumcarbonat und 60 ml absolutes Dioxan 1,5 Stunden bei 50-60 °C und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man versetzt den Rückstand mit Eiswasser und Salzsäure bis pH 6, läßt im Eisschrank über Nacht stehen und kristallisiert den erhaltenen Niederschlag aus Ethylacetat/Cyclohexan um. Man erhält 5,3 g 4-(3-Chlorpropionyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, F. 205-206,5 °C (Zers.).

Analog erhält man

4-(3-Chlorpropionyl)-1-ethyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-(3-Chlorpropionyl)-1-isopropyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-(3-Chlorpropionyl)-3-ethyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-(3-Chlorpropionyl)-3-isopropyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-(3-Chlorpropionyl)-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-(3-Chlorpropionyl)-1-ethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

4-(3-Chlorpropionyl)-1-isopropyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

durch Umsetzung von 3-Chlorpropionylchlorid mit

1-Ethyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

- 1-Isopropyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
- 3-Ethyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
- 3-Isopropyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
- 1-Methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
- 1-Ethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on bzw.
- 1-Isopropyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on.

Versuch 27: Analog Versuch 25 erhält man

- 4-(2-Chlorpropionyl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 - 4-(2-Chlorpropionyl)-1-ethyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 - 4-(2-Chlorpropionyl)-1-isopropyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 - 4-(2-Chlorpropionyl)-3-ethyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 - 4-(2-Chlorpropionyl)-3-isopropyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 - 4-(2-Chlorpropionyl)-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 - 4-(2-Chlorpropionyl)-1-ethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 - 4-(2-Chlorpropionyl)-1-isopropyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on
- durch Umsetzung von 2-Chlorpropionylchlorid mit
- 1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 - 1-Ethyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,
 - 1-Isopropyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

3-Ethyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on,
 3-Isopropyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on,
 1-Methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on,
 1-Ethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on bzw.
 1-Isopropyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on
 und
 4-(4-Chlorbutyryl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on bzw.
 4-(5-Chlorvaleryl)-1,3-dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on
 durch Umsetzung von 4-Chlorbutyrylchlorid bzw. 5-Chlorvalerylchlorid mit 1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on.

F: Tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on

Versuch 28: 1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on

Man erhitzt 7,1 g 4-[(2-Aminophenyl)amino]-N,N,1,3-tetramethyl-pyrazol-5-carboxamid, 4,7 g Benzoesäure und 8 ml trockenes Xylol 75 Minuten zum Sieden und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man löst den Rückstand in 70 ml Chloroform, wäscht die organische Lösung mit Natronlauge und Wasser, trocknet sie mit Magnesiumsulfat und filtriert über eine Schicht Kieselgel. Man erhält als gelbe Kristalle 5,45 g 1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]-benzodiazepin-10-on, F. 189-190 °C.

Die Cyclisierung erfolgt analog, wenn anstelle von Benzoesäure andere mittelstarke Säuren, wie o-Chlorbenzoesäure, Nicotinsäure, m-Tolylsäure, Chloressigsäure, eingesetzt werden.

Versuch 29: 1-Ethyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo-
/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on

Man rührt eine Schmelze aus 14,3 g 4-/(2-Aminophenyl)amino/-1-ethyl-N,N,3-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid und 9,1 g Benzoesäure 2,5 Stunden bei 150 °C, versetzt in der Wärme mit 50 ml Chloroform, rührt die Lösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser aus und engt sie im Vakuum ein. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Petrolether (Kp. 50/70 °C)/Essigsäureethylester (3:7) chromatographiert. Man erhält als gelbe Kristalle 8,2 g 1-Ethyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on, F. 161-162 °C.

In analoger Weise erhält man

1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on

durch Erhitzen von

4-/(2-Aminophenyl)amino/-N,N-diethyl-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carboxamid,

4-/(2-Aminophenyl)amino/-N,1,3-trimethyl-N-phenyl-pyrazol-5-carboxamid,

1-{(4-/(2-Aminophenyl)amino/-1,3-dimethyl-pyrazol-5-yl)-carbonyl}-piperidin

oder

4-/(2-Aminophenyl)amino/-N,1,3-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid in Gegenwart von Benzoesäure.

Versuch 30: 1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on

Man erhitzt 8,3 g 4-/(2-Aminophenyl)amino/-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carboxamid und 8,4 g Benzoesäure 45 Minuten auf 125 °C. Die erkaltete Schmelze wird mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung gerührt; der gelbe Niederschlag wird abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Man erhält 7,1 g 1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo/4,3-b/1,5/benzodiazepin-10-on, F. 189-190 °C (aus Essigsäureethylester).

Versuch 31: 1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

Man erhitzt 2,0 g 4-[(2-Aminophenyl)amino]-1,3-dimethylpyrazol-5-carbonsäuremethylester und 2,0 g Benzoesäure 1 Stunde auf 120 °C und anschließend 2 Stunden auf 140 °C, wonach das Dünnschichtchromatogramm vollständige Umsetzung anzeigt. Die erkaltete Schmelze wird mit warmer Natriumhydrogencarbonatlösung gerührt, der abgesaugte Niederschlag (1,55 g) wird aus Essigsäureethylester und Cyclohexan umkristallisiert. Man erhält 1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on, F. 189-190 °C.

Analog erhält man 1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on durch Erhitzen von 4-[(2-Aminophenyl)amino]-1,3-dimethylpyrazol-5-carbonsäureethylester bzw.

4-[(2-Aminophenyl)amino]-1,3-dimethylpyrazol-5-carbonsäureamylester in Gegenwart von Benzoesäure.

Versuch 32:

Analog Versuch 28 erhält man

1-Isopropyl-3-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

3-Ethyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on (F. 164-165 °C),

3-Isopropyl-1-methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

1-Methyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on; F. 201-203 °C,

1-Ethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on,

1-Isopropyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b][1,5]benzodiazepin-10-on

wenn man in Xylol in Gegenwart von Benzoesäure

4-[(2-Aminophenyl)amino]-1-isopropyl-N,N,3-trimethylpyrazol-5-carboxamid,

4-[(2-Aminophenyl)amino]-3-ethyl-N,N,1-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid,
 4-[(2-Aminophenyl)amino]-3-isopropyl-N,N,1-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid,
 4-[(2-Aminophenyl)amino]-N,N,1-trimethyl-pyrazol-5-carboxamid,
 4-[(2-Aminophenyl)amino]-1-ethyl-N,N-dimethyl-pyrazol-5-carboxamid bzw.
 4-[(2-Aminophenyl)amino]-1-isopropyl-N,N-dimethyl-pyrazol-5-carboxamid erhitzt.

Versuch 33: 1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]-[1,5]benzodiazepin-10-on

Man hydriert 2,4 g 1,3-Dimethyl-4-[(2-nitrophenyl)amino]-pyrazol-5-carbonsäurephenylester in 150 ml Toluol und 5 ml Eisessig mit 0,75 g 10 % Palladium-Kohle bei Raumtemperatur 2,1 Stunden in einer Umlaufhydrierungsapparatur. Man engt die filtrierte Lösung im Vakuum ein und chromatographiert den Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Petrolether (50°/70°C)/ Essigsäureethylester (1:1) und erhält 1,1 g 1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]-[1,5]benzodiazepin-10-on, F. 189-190 °C.

Hydriert man den Phenylester ohne Zusatz von Eisessig, bildet sich unter langsamer Wasserstoffaufnahme 4-[(2-Aminophenyl)amino]-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carbonsäurephenylester, der nach Zusatz von Eisessig zum Pyrazolobenzodiazepinon ringschließt.

Versuch 34: 1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]-[1,5]benzodiazepin-10-on

Man versetzt 4-[(2-Aminophenyl)amino]-1,3-dimethyl-pyrazol-5-carbonsäure (Rückstand aus Versuch 4) mit 80 ml trockenem Dioxan und 8,3 g Triethylamin, tropft bei 0°C 8,8 g Chlorameisensäureethylester in 15 Minuten zu und rührt noch

1,5 Stunden unter Erwärmung auf Raumtemperatur. Man versetzt die Lösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung, engt bis zur Trockne ein und kocht den Rückstand mit Chloroform aus. Man engt ein und chromatographiert den Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Petrolether (50/70 °C)/ Essigester (1:1) und erhält 7,5 g 1,3-Dimethyl-1,4,9,10-tetrahydropyrazolo[4,3-b]-[1,5]benzodiazepin-10-on, F. 189-190 °C (aus Toluol).

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten Pyrazolbenzodiazepinonen der allgemeinen Formel I, worin

R^1 einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R^2 ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R^3 die Gruppe $-CO-A-R^4$,

R^4 die Gruppe $-N(R^5)R^6$ und

R^5 einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkenylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^6 eine der Bedeutungen von R^5 hat oder die Gruppe $-(CH_2)_m-N(R^7)R^8$ darstellt oder

R^5 und R^6 gemeinsam unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, eine Morpholinogruppe, eine Pyrrolidingruppe, eine Piperidinogruppe, eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, eine gegebenenfalls in 4-Position durch eine Methyl- oder Ethylgruppe oder durch eine Benzylgruppe substituierte Piperazin-1-yl-gruppe, eine 2,4-Dimethylpiperazin-1-yl-gruppe oder eine in 4-Position durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Hexahydro-1 H-1,4-diazepin-1-yl-gruppe bedeuten und

R^7 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R^8 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

A eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und

m 2 oder 3 bedeuten,

und ihrer Säureadditionssalze, gekennzeichnet dadurch, daß man ein Halogenalkanoyl-pyrazolobenzodiazepinon der allgemeinen Formel II, worin R^1 , R^2 und A die oben angegebene Bedeutung haben und Hal ein Halogenatom bedeutet, mit einem sekundären Amin der allgemeinen Formel III, worin R^5 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt und gegebenenfalls anschließend die erhaltene Base

in die Säureadditionssalze oder ein erhaltenes Säureadditionssalz in die freie Base oder pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze überführt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der Formel I, in denen R^1 einen Methylrest, R^2 einen Methylrest, R^3 die Gruppe $-CO-A-R^4$, R^4 die Gruppe $-N(R^5)R^6$ und R^5 einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkenylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, R^6 eine der Bedeutungen von R^5 hat oder R^5 und R^6 gemeinsam unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, eine Pyrrolidinogruppe, eine Piperidinogruppe, eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, eine in 4-Position durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Piperazin-1-yl-gruppe oder eine in 4-Position durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl-gruppe bedeuten und A eine geradkettige Alkylengruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder ihre Säureadditionssalze herstellt.

3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man substituierte Pyrazolobenzodiazepinone der allgemeinen Formel I*, worin

R^{1*} einen Methyl- oder Ethylrest,

R^{2*} ein Wasserstoffatom, einen Methyl- oder Ethylrest,

R^{3*} die Gruppe $-CO-A^*-R^{4*}$,

R^{4*} die Gruppe $-N(R^{5*})R^{6*}$ und

R^{5*} einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkenylrest mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^{6*} die Bedeutung von R^{5*} hat oder die Gruppe $-(CH_2)_m^*-N(R^{7*})R^{8*}$ darstellt oder

R^{5*} und R^{6*} gemeinsam unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, eine Morpholinogruppe, eine Pyrrolidinogruppe, eine Piperidinogruppe, eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, eine in

4-Position durch eine Methyl-, Ethyl- oder Benzylgruppe substituierte Piperazin-1-yl-gruppe, eine 2,4-Dimethyl-piperazin-1-yl-gruppe oder eine in 4-Position durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl-gruppe bedeuten und

R^{7*} eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R^{8*} eine Methyl- oder Ethylgruppe,

m^* 2 oder 3,

A^* eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und ihre Säureadditionssalze durch Umsetzung eines Halogenalkanoylpyrazolobenzodiazepinons der allgemeinen Formel II*, worin R^{1*} , R^{2*} und A^* die oben angegebene Bedeutung haben und Hal^* ein Chloratom bedeutet, mit einem sekundären Amin der allgemeinen Formel III*, worin R^{5*} und R^{6*} die oben angegebene Bedeutung haben, herstellt.

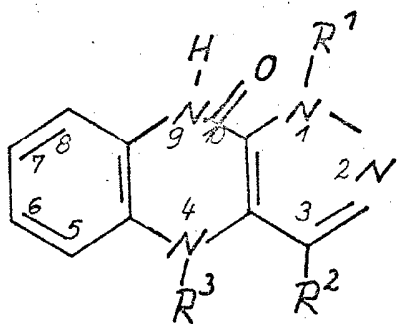
4. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der Formel I*, in denen R^{1*} einen Methyl- oder Ethylrest, R^{2*} ein Wasserstoffatom, einen Methyl- oder Ethylrest, R^{5*} einen Methyl- oder Ethylrest bedeuten, R^{6*} die Bedeutung von R^{5*} hat oder die Gruppe $(CH_2)_m^*-N(R^{7*})R^{8*}$ darstellt oder R^{5*} und R^{6*} gemeinsam unter Einschluß des Stickstoffatoms einen Pyrrolidino-, Piperidino- oder Hexahydroazepin-1-yl-rest, R^{7*} und R^{8*} einen Methyl- oder Ethylrest, m^* 2 und A^* eine Methylengruppe bedeuten, oder ihre pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze herstellt.

5. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der Formel I*, in denen R^{1*} einen Methyl- oder Ethylrest, R^{2*} ein Wasserstoffatom, einen Methyl- oder Ethylrest, R^{5*} und R^{6*} gemeinsam unter Einschluß des Stickstoffatoms eine in 4-Stellung durch eine Methyl-, Ethyl- oder Benzylgruppe substituierte Piperazin-

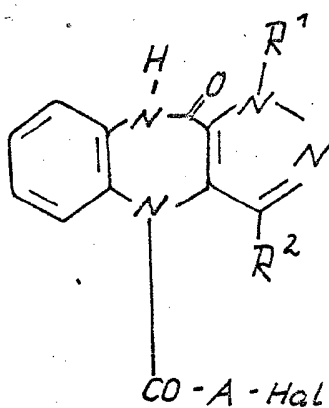
- 1-yl-gruppe, eine 2,4-Dimethyl-piperazin-1-yl-gruppe oder eine in 4-Stellung durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl-gruppe und A* eine Methylengruppe bedeuten, oder ihre pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze herstellt.
6. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der Formel I*, in denen R^{1*} einen Methylrest, R^{2*} einen Methylrest, R^{5*} einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen Alkenylrest mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, R^{6*} die Bedeutung von R^{5*} hat oder R^{5*} und R^{6*} gemeinsam unter Einschluß des Stickstoffatoms, an das sie gebunden sind, eine Pyrrolidino-gruppe, eine Piperidinogruppe, eine Hexahydroazepin-1-yl-gruppe, eine in 4-Position durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Piperazin-1-yl-gruppe oder eine in 4-Position durch eine Methyl- oder Ethylgruppe substituierte Hexahydro-1H-1,4-diazepin-1-yl-gruppe bedeuten und A* eine Methylengruppe bedeutet, oder ihre Säureadditionssalze herstellt.
7. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß man Verbindungen der Formel I*, in denen R^{1*} einen Methyl- oder Ethylrest, R^{2*} ein Wasserstoffatom, einen Methyl- oder Ethylrest, R^{5*} und R^{6*} gemeinsam unter Einschluß des Stickstoffatoms eine in 4-Stellung durch eine Methylgruppe substituierte Piperazin-1-yl-gruppe und A* eine Methylengruppe bedeuten, oder ihre pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze herstellt.
8. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß man die Verbindung der Formel I*, in der R^{1*} und R^{2*} einen Methylrest, R^{5*} und R^{6*} unter Einschluß des Stickstoffatoms eine in 4-Position durch eine Methylgruppe substituierte Piperazin-1-yl-gruppe und A* eine Methylengruppe bedeuten, oder ihre pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze herstellt.

9. Verfahren nach Punkt 3, gekennzeichnet dadurch, daß man die Verbindung der Formel I*, in der R^{1*} einen Methylrest, R^{2*} ein Wasserstoffatom, R^{5*} und R^{6*} unter Ein- schluß des Stickstoffatoms eine in 4-Position durch eine Methylgruppe substituierte Piperazin-1-yl-gruppe und A* eine Methylengruppe bedeuten, oder ihre pharma- kologisch verträglichen Säureadditionssalze herstellt.

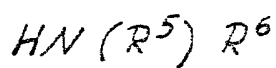
Hierzu 3 Seiten Formeln



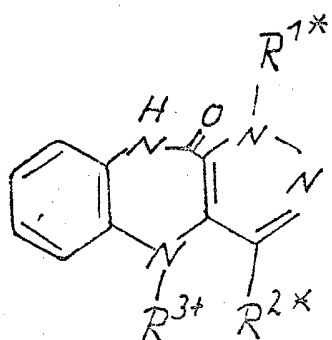
(I)



(II)



(III)



(I*)

