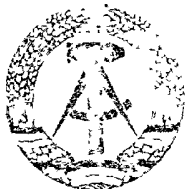


Patentbibliothek des AEP

(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



Ausschliessungspatent

ISSN 0433-0451

(11)

0152 936

Erfüllt gemäss § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

Int. Cl. 3

3(51) C 07 D 187/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 223 270
(21) P 293.935.6

(22) 12.09.80
(32) 14.08.79

(44) 16.12.81
(33) DE

(71) HOCHST AKTIENGESellschaft D 6230 FRANKFURT/MAIN 80, DE;
(72) RACKUR, GERHARD, DR.-CHEM., HOFFMANN, IRMGARD, DR., PHAR., DE;
(73) HOCHST AKTIENGESellschaft D 6230 FRANKFURT/MAIN 80, DE;
(74) INTERNATIONALES PATENTBURO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN

4-ARYL-5,6,7,8-TETRAHYDROPIRAZOLO(3,4-B) DIAZEPIN-1H,4H-5,7-DIONEN UND DIESE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

(57) Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkylgruppen mit 1-6 C-Atomen darstellen, wobei einer der Reste R_1 und R_2 jeweils auch eine Benzyl-, Trifluormethyl- oder Phenylgruppe sein kann, R_3 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen, die gegebenenfalls durch eine Arylgruppe, eine Alkoxygruppe mit 1-6 C-Atomen, eine Trifluormethylgruppe oder eine Dialkylaminogruppe mit 2-12 C-Atomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3-6 C-Atomen substituiert ist, eine Alkenyl- und Alkylgruppe mit 2-6 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3-6 C-Atomen, eine Carballoxygruppe mit 2-6 C-Atomen bedeutet, R_4 ein Wasserstoffatom ist, R_5 eine Phenylgruppe, eine ein- oder zweifach durch Methyl-, Cl-, Br-, F-, Nitro-, Cyan- und/ oder Trifluormethyl substituierte Phenylgruppe oder eine Furylgruppe sein kann, Verfahren zu seiner Herstellung und daraus hergestellte Arzneimittel. - Formel 1 -

Berlin, den 26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

Verfahren zur Herstellung von neuen 4-Aryl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo(3,4-b)diazepin-1H, 4H-5,7-dionen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft neue Verfahren zur Herstellung von 4-Aryl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo (3,4-b) (1,5)diazepin-1H, 4H-5,7-dionen mit sehr guten pharmakologischen Eigenschaften, die somit in der Medizin als Heilmittel eingesetzt werden können.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß Benzodiazepine Angst- und Spannungszustände abbauen können. Bei ihrer Anwendung tritt jedoch als Nebenwirkung häufig Müdigkeit auf, was in vielen Fällen störend ist. Es stellte sich deshalb die Aufgabe, ein Anxiolytikum zu entwickeln, das möglichst frei von sedierenden Eigenschaften ist.

Schon früher ist versucht worden, durch chemische Abwandlungen der Struktur der Benzodiazepine zu Verbindungen mit günstigeren pharmakologischen Eigenschaften zu kommen. So sind aus der DE-OS 2.360.852 Azabenz-1,5-diazepine bekannt, die zwar anxiolytisch wirksam sind, daneben aber ausgeprägte sedierende Eigenschaften haben.

Aus den Veröffentlichungen im Journal of Medicinal Chemistry, 16, 1346 - 54 (1973) und 20, 1562 - 69 (1977) sind Synthese und pharmakologische Wirkung von Pyrazolo-1,4-diazepinen bekannt. Auch diese Verbindungen wirken jedoch noch deutlich sedierend.

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

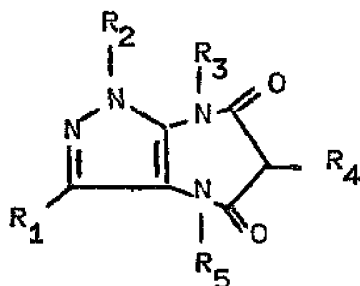
Ziel der Erfindung

Die Pyrazolo-1,5-diazepine sind bisher noch nicht untersucht worden. Deshalb wurde diese neue Verbindungsklasse jetzt erstmalig hergestellt und ihre pharmakologischen Eigenschaften untersucht.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung neuer 4-Aryl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo (3,4-b) (1,5)diazepin-1H, 4H-5,6-dione bereitzustellen.

Erfindungsgemäß hergestellt werden die Verbindungen der allgemeinen Formel



worin

R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkylgruppen mit 1-6 C-Atomen darstellen, wobei einer der Reste R_1 und R_2 jeweils auch eine Benzyl-, Trifluormethyl- oder Phenylgruppe sein kann, R_3 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen, die gegebenenfalls durch eine Arylgruppe, eine Alkoxygruppe mit 1-6 C-Atomen, eine Trifluormethyl-, oder eine Dialkylaminogruppe mit 2-12 C-Atomen

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

oder eine Cycloalkylgruppe mit 3-6 C-Atomen substituiert ist, eine Alkenyl- und Alkynylgruppe mit 2-6 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3-6 C-Atomen, eine Carbalkoxygruppe mit 2-6 C-Atomen bedeutet, R_4 ein Wasserstoffatom ist, R_5 eine Phenylgruppe, eine ein- oder zweifach durch Methyl, Cl, Br, F, Nitro, Cyan und/oder Trifluormethyl substituierte Phenylgruppe oder eine Pyridylgruppe sein kann.

Insbesondere beinhaltet die Erfindung Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Methyl-, Ethyl-, iso-Propyl-, n-Butyl bedeuten, R_2 manchmal auch vorteilhaft ein Phenyl- oder Benzylrest sein kann.

Für den Rest R_3 kommt insbesondere in Betracht ein Wasserstoffatom, eine Methyl-, Ethyl-, Benzyl-, Methoxy-, Dimethoxy- oder Trimethoxybenzyl-, Propenyl-, Propinyl-, Cyclopropylmethylgruppe, eine Methoxymethylen- sowie eine Ethoxymethylengruppierung.

Für R_5 kommen insbesondere in Betracht 2-Cl-Phenyl-, 3-Cl-Phenyl-, 4-Cl-Phenyl-, 2,4-Dichlorphenylgruppen sowie die entsprechenden Fluorderivate.

Besonders günstige Eigenschaften besitzen solche Verbindungen der Formel I, bei denen R_2 Methyl, Ethyl oder Phenyl bedeutet, R_1 ein Methylrest ist, R_3 Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Cyclopropylmethyl oder Propinyl ist, R_4 Wasserstoff bedeutet und R_5 ein Phenyl- oder 2- oder 3-Chlor- bzw. Fluorphenylrest ist.

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

Gemäß der Erfindung können folgende Verbindungen hergestellt werden:

1-Methyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)(1,5) diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,8-Dimethyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 8-Ethyl-1-methyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 8-Allyl-1-methyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Methyl-8-(2-propinyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 8-Cyclopropylmethyl-1-methyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5) diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Methyl-8-(2-dimethylaminoethyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 8-(2-Diethylaminoethyl)-1-methyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 8-(2,2,2-trifluorethyl)-1-methyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Methyl-8-(2-methylsulfonyl-ethyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3-Dimethyl-8-ethyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 8-Allyl-1,3-dimethyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3-Dimethyl-8-(2-propinyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3-Dimethyl-8-(dimethylaminoethyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 8-(2-diethylaminoethyl)-1,3-dimethyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3-Dimethyl-8-(2,2,2-trifluorethyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3-Dimethyl-8-(2-methylsulfonyl-ethyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,8-Diethyl-3-methyl-

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,
4H-5,7-dion, 8-Allyl-1-ethyl-3-methyl-4-phenyl-5,6,7,8-
tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion,
1-Ethyl-3-methyl-8-(2-propinyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 8-Cyclo-
propylmethyl-1-ethyl-3-methyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Ethyl-3-
methyl-8-(2-dimethylaminoethyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Ethyl-8-
(2-diethylaminoethyl)-3-methyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Ethyl-8-
(2,2,2-trifluoroethyl)-3-methyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Ethyl-3-methyl-
-8-(2-methylsulfonyl-ethyl)-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 3-Methyl-8-
ethyl-1,4-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)
diazepin-1H,4H-5,7-dion, 8-Allyl-3-methyl-1,4-diphenyl-
5,6,7,8-tetrahydropyrazolo (3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-
5,7-dion, 3-Methyl-1,4-diphenyl-8-(2-propinyl)-5,6,7,8-
tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion,
8-Cyclopropylmethyl-3-methyl-1,4-diphenyl-5,6,7,8-tetra-
hydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 3-Methyl-
8-(2-dimethylaminoethyl)-1,4-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 8-(2-Diethyl-
aminoethyl)-3-methyl-1,4-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo
(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 8-(2,2,2-Trifluor-
ethyl)-3-methyl-1,4-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo
(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 3-Methyl-8-(2-methyl-
sulfonyl-ethyl)-1,4-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo
(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Benzyl-8-ethyl-3-
methyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)
diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Benzyl-3-methyl-4-phenyl-8-

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

(2-propinyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)
diazepin-1H,4H-5,7-dion, 8-Allyl-1-benzyl-3-methyl-4-
phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,
4H-5,7-dion, 1-Benzyl-8-cyclopropylmethyl-3-methyl-4-phenyl-
5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-
dion, 1-Benzyl-3-methyl-8-(2-dimethylaminoethyl)-4-phenyl-
5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-
dion, 1-Benzyl-8-(2-diethylaminoethyl)-3-methyl-4-phenyl-
5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5) diazepin-1H,4H-5,7-
dion, 1-Benzyl-8-(2,2,2-trifluorethyl)-3-methyl-4-phenyl-
tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion,
1-Benzyl-3-methyl-8-(2-methylsulfonylethyl)-4-phenyl-
5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-
dion, 1,3,6,8-Tetramethyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3,6-Tri-
methyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)
diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3-Dimethyl-6-hydroxy-4-phenyl-
5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-
dion, 1,3-Dimethyl-6-oxydimethylcarbamoyl-4-phenyl-5,6,7,8-
tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion,
6-Hydroxy-1,3,8-trimethyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3,8-tri-
methyl-6-oxydimethylcarbamoyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 6-Hydroxy-
1-ethyl-3-methyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo
(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Ethyl-6-hydroxy-
3,8-dimethyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)
(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Ethyl-3-methyl-6-oxydi-
methylcarbamoyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)
(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Ethyl-3,8-dimethyl-6-
oxydimethylcarbamoyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo
(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 6-Hydroxy-3-methyl-

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

1,4-diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)
diazepin-1H,4H-5,7-dion, 6-Hydroxy-3,8-dimethyl-1,4-
diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-
1H,4H-5,7-dion, 3-Methyl-6-oxymethylcarbamoyl-1,4-
diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-
1H,4H-5,7-dion, 3,8-Dimethyl-6-oxymethylcarbamoyl-1,4-
diphenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-
1H,4H-5,7-dion, 1-Benzyl-3,6-dimethyl-4-phenyl-5,6,7,8-
tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion,
1-Benzyl-3,6,8-trimethyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrazolo(3,4-b) (1,5)-diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Benzyl-6-
hydroxy-3-methyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)
(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Benzyl-6-hydroxy-3,8-di-
methyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)
diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Benzyl-3-methyl-6-oxymethyl-
carbamoyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)
diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Benzyl-3,8-dimethyl-6-oxymethyl-
carbamoyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)
(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Methyl-4-(2-chlorophenyl)-
5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-
dion, 1,8-Dimethyl-4-(2,4-dichlorophenyl)-5,6,7,8-tetra-
hydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Methyl-
8-allyl-4-(2-pyridyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)
(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Methyl-8-(2-propinyl)-4-
(2-trifluormethylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)
(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Methyl-8-cyclopropylmethyl-
4-(o-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-
1H,4H-5,7-dion, 1-Methyl-8-(2-dimethylaminoethyl)-4-(3-
chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-
1H,4H-5,7-dion, 1-Methyl-8-(2-diethylaminoethyl)-4-(3,4-
dichlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)
diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Methyl-8-(2,2,2-trifluorethyl)-

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

4-(4-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)
diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Methyl-8-(2-methylsulfonyl-
ethyl)-4-(p-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)
diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3-Dimethyl-4-(o-tolyl)-5,6,7,8-
tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion,
1,3,8-Trimethyl-4-(3-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 8-Allyl-1,3-
dimethyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo
(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3-Dimethyl-8-
(2-propinyl)-4-(4-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo
(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3-Dimethyl-8-cyclo-
propylmethyl-4-(p-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)
(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3-Dimethyl-8-(2-dimethyl-
aminoethyl)-4-(2-chlorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo
(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3-Dimethyl-8-(2-
diethylaminoethyl)-4-(2,4-dichlorophenyl)-5,6,7,8-tetra-
hydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3-
Dimethyl-8-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(2-cyanophenyl)-5,6,7,8-
tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion,
1,3-Dimethyl-8-(2-methylsulfonyl-ethyl)-4-(2-trifluormethyl-
phenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-
1H,4H-5,7-dion, 1-Ethyl-3,8-dimethyl-4-(2-chlorophenyl)-
5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-
dion, 8-Allyl-1-ethyl-3-methyl-4-(2,4-dichlorophenyl)-
5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-
dion, 1-Ethyl-3-methyl-8-(2-propinyl)-4-(2-pyridyl)-
5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-
dion, 8-Cyclopropylmethyl-1-ethyl-3-methyl-4-(2-trifluor-
methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)
diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Ethyl-3-methyl-8-(2-dimethyl-
aminoethyl)-4-(o-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)
(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Ethyl-3-methyl-8-(2-methyl-

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

sulfonylethyl)-4-(4-chlorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo
(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Phenyl-3,8-di-
methyl-4-(m-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)
diazepin-1H,4H-5,7-dion, 8-Allyl-3-methyl-1-phenyl-4-
(3,4-dichlorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)
diazepin-1H,4H-5,7-dion, 3-Methyl-1-phenyl-8-(2-propinyl)-
4-(3-chlorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)
diazepin-1H,4H-5,7-dion, 8-Cyclopropylmethyl-3-methyl-1-
phenyl-4-(2-cyanophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)
(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 3-Methyl-8-(2-dimethylamino-
ethyl)-1-phenyl-4-(2-pyridyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo
(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 8-(2-Diethylamino-
ethyl)-3-methyl-1-phenyl-4-(2-chlorphenyl)-5,6,7,8-tetra-
hydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 8-
(2,2,2-Trifluorethyl)-3-methyl-1-phenyl-4-(o-tolyl)-
5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-
dion, 3-Methyl-1-phenyl-8-(2-methylsulfonylethyl)-4-(2,4-
dichlorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)
diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Benzyl-3,8-dimethyl-4-(2-chlor-
phenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-
1H,4H-5,7-dion, 8-Allyl-1-benzyl-3-methyl-4-(3,4-dichlor-
phenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-
1H,4H-5,7-dion, 1-Benzyl-3-methyl-8-(2-propinyl)-4-(o-
tolyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-
1H,4H-5,7-dion, 1-Benzyl-8-cyclopropylmethyl-3-methyl-4-
(4-chlorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)
diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Benzyl-3-methyl-8-(2-dimethyl-
aminoethyl)-4-(3-chlorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo
(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Benzyl-3-methyl-8-
(2-diethylaminoethyl)-4-(2-trifluormethylphenyl)-5,6,7,8-
tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion,
1-Benzyl-3-methyl-8-(2,2,2-trifluorethyl)-4-(4-chlorphenyl)-

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Benzyl-3-methyl-8-(2-methylsulfonylethyl)-4-(2-cyanophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3,6-Trimethyl-4-(2-trifluoromethylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3,6,8-Tetramethyl-4-(o-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3-Dimethyl-6-hydroxy-4-(2,4-dichlorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3,8-Trimethyl-6-hydroxy-4-(2-pyridyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3-Dimethyl-6-oxydimethylcarbamoyl-4-(2-chlorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1,3,8-Trimethyl-6-oxydimethylcarbamoyl-4-(m-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Ethyl-3-methyl-6-hydroxy-4-(2,4-dichlorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Ethyl-3,8-dimethyl-6-hydroxy-4-(2-cyanophenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Ethyl-3-methyl-6-oxydimethylcarbamoyl-4-(2-pyridyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Ethyl-3,8-dimethyl-6-oxydimethylcarbamoyl-4-(3-chlorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Ethyl-3,6-dimethyl-4-(4-chlorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Ethyl-3,6,8-trimethyl-4-(m-tolyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 3,6-Dimethyl-1-phenyl-4-(3,4-dichlorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 3,6,8-Trimethyl-1-phenyl-4-(2-trifluormethylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 3-Methyl-1-phenyl-6-hydroxy-4-(2-cyanophenyl)-5,6,7,8-

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion,
3,8-Dimethyl-1-phenyl-6-oxymethylcarbamoyl-4-(2-brom-
phenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-
1H,4H-5,7-dion, 3,8-Dimethyl-1-phenyl-6-hydroxy-4-(3-brom-
phenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-
1H,4H-5,7-dion, 3-Methyl-1-phenyl-6-oxymethylcarbamoyl-
4-(4-bromphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)
diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1-Benzyl-3,6-dimethyl-4-(2-
pyridyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-
1H,4H-5,7-dion, 1-Benzyl-3,6,8-trimethyl-4-(o-tolyl)-
5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-
5,7-dion, 1-Benzyl-6-hydroxy-3-methyl-4-(2-trifluormethyl)-
5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-
dion, 1-Benzyl-6-hydroxy-3,8-dimethyl-4-(2,4-dichlorphenyl)-
5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-
dion, 1-Benzyl-3-methyl-6-oxymethylcarbamoyl-4-(2-cyano-
phenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-
1H,4H-5,7-dion, 1-Benzyl-3,8-dimethyl-6-oxymethyl-
carbamoyl-4-(3,4-dichlorphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo
(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen besitzen
hervorragende pharmakologische Eigenschaften, insbesondere
wirken sie anxiolytisch und antikonvulsiv, zum Teil auch
antiphlogistisch.

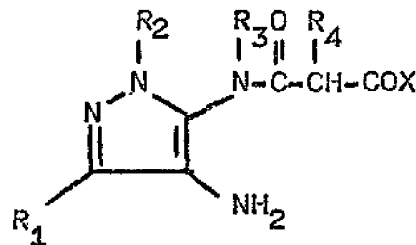
Die Herstellung der genannten Verbindungen kann dadurch
erfolgen, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

26.11.1980

AP C 07 D/223. 270

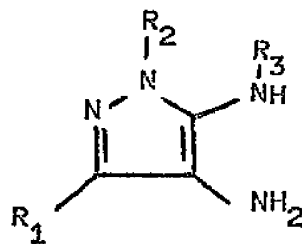
57 770/12



II,

worin R_1 , R_2 , R_3 (mit Ausnahme von Wasserstoff) und R_4 die oben angegebenen Bedeutungen haben und X eine Hydroxygruppe, eine Mercaptogruppe, ein Halogenatom, eine Alkoxygruppe, eine Alkylmercaptogruppe, eine Aminogruppe, eine Alkylaminogruppe, eine Dialkylaminogruppe, eine Benzoyloxygruppe, eine Aryloxygruppe, eine Acyloxygruppe oder die Gruppe N_3 bedeutet, zum Siebenring zyklisiert; oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



III,

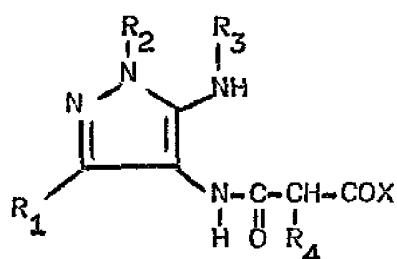
wobei R_1 , R_2 und R_3 (mit Ausnahme von Wasserstoff) die oben angegebene Bedeutung haben, mit einem aktivierten Malonsäurederivat, z. B. Malonsäuredihalogenid, Malonester, Kohlensuboxyd, Meldrumsäure oder mit Malonsäure selbst zum Siebenring kondensiert; oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12



IV,

wobei R₁, R₂, R₃ (mit Ausnahme von Wasserstoff) und R₄ die oben angegebene Bedeutung haben und für X die unter a) angegebenen Gruppen in Frage kommen, mit den unter a) beschriebenen Verfahren zum Siebenring zyklisiert,

Das Verfahren a) kann mit oder ohne Lösungsmittel durch Erhitzen auf 50 bis 250 °C, gegebenenfalls unter Zusatz eines für derartige Reaktionen üblichen Kondensationsmittels, durchgeführt werden. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage: Aliphatische Alkohole (Methanol, Ethanol), Dioxan, DMF, Benzol, Toluol, Eisessig, Polyphosphorsäure, H₂SO₄ oder wäßrige oder alkoholische HCl, wobei die drei letzteren Kondensationsmittel darstellen, die auch in den genannten Lösungsmitteln verwandt werden können. Als Kondensationsmittel kommen sonst noch in Betracht:

Metall-, insbesondere Alkalialkoholate, Alkaliamide, Alkalihydride (NaH), starke Säuren, wie Trifluoressigsäure, p-Toluolsulfonsäure, aber auch Dehydratisierungsmittel, wie Dicyclohexylcarbodiimid etc.. Bei den Halogenatomen, die bei dem Verfahren a) in Betracht kommen, handelt es sich vorzugsweise um Cl, Br oder auch die halogenähnliche Gruppe N₃. Falls X eine Alkoxygruppe, eine Alkylmercaptogruppe, eine Alkylaminogruppe oder eine Dialkylaminogruppe ist,

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

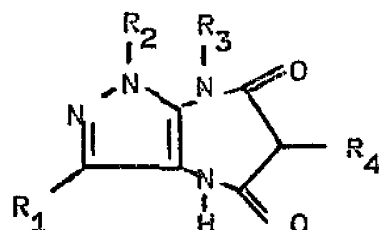
57 770/12

handelt es sich im allgemeinen um solche mit Alkylresten mit 1 bis 6 C-Atomen. Bedeutet X eine Acyloxygruppe, so handelt es sich vorzugsweise um eine aliphatische Acylgruppe aus 2 bis 6 C-Atomen. Bei einer Aryloxygruppe handelt es sich bevorzugt um eine Phenoxygruppe.

Das Verfahren b) ist dadurch gekennzeichnet, daß man das aktivierte Malonsäurederivat unter Verwendung eines geeigneten inerten Lösungsmittels, wie z. B. Benzol, Toluol, Xylol, Ether, THF, Dioxan oder DMF, bei Raumtemperatur oder vorteilhafter bei der Siedetemperatur des jeweiligen Lösungsmittels umsetzt. In manchen Fällen erweist sich auch der Zusatz einer tertiären organischen Base, wie z. B. Pyridin, Triethylamin etc., als günstig für den Ablauf der Reaktion. Die Umsetzung mit Malonsäure erfolgt am besten unter Verwendung von starken Säuren, wie z. B. HCl, H₂SO₄, Trifluoressigsäure, Polyphosphorsäure etc..

Das Verfahren c) ist dadurch gekennzeichnet, daß die Zyklisierung zum Siebenring unter den gleichen Bedingungen erfolgt wie für Verfahren a) beschrieben.

Die nach den Verfahren a) bis c) zugänglichen Verbindungen der allgemeinen Formel



V

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

lassen sich dann am Stickstoff in der 4-Position arylisieren oder heteroarylieren nach einem Verfahren, das zuerst von I. Goldberg (Ber., 40, 4541 (1907)) zur Darstellung von N-Acetyldiarylaminen beschrieben wurde. Danach wird V umgesetzt mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



VI,

wobei R_5 die oben angegebene Bedeutung hat und X ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, ist.

Die Arylierung erfolgt in Gegenwart von Kupferpulver, Kupfer(I)- oder Kupfer(II)-salzen oder Mischungen derselben, entweder unter Verwendung des Arylhalogenids der allgemeinen Formel VI im Überschuß oder in polaren aprotischen Lösungsmitteln, wie z. B. Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Arbeitet man in Lösungsmitteln, so wird das Arylhalogenid lediglich in etwas mehr als der äquimolaren Menge zugesetzt. Die Reaktionstemperatur ist abhängig von den jeweils eingesetzten Ausgangsstoffen und liegt im allgemeinen zwischen 90 und 180 °C. Als basischer Katalysator sowie als Base zur Bindung des entstehenden Halogenwasserstoffs ist der Zusatz einer geeigneten organischen oder anorganischen Base, beispielsweise eines Alkalicarbonats, -bicarbonats oder -alkoholats, vorzugsweise eines Alkaliacetats, in molaren Mengen oder im Überschuß notwendig.

Verbindungen der Formel I, worin R_1 , R_2 , R_4 und R_5 die oben angegebene Bedeutung haben und R_3 ein Wasserstoffatom ist, lassen sich beispielsweise auf folgendem Weg darstellen: Man synthetisiert, wie beschrieben, eine Verbindung

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

der allgemeinen Formel I, wobei R_1 , R_2 , R_4 , R_5 die oben angegebene Bedeutung haben und R_3 ein Rest ist, der sich nach beendeter Synthese abspalten läßt. Dazu kommen beispielsweise in Frage der Benzylrest, der hydrogenolytisch abgespalten werden kann, oder der Methoxy-, Dimethoxy- oder Trimethoxybenzylrest, die unter sauren Bindungen abspaltbar sind. Die katalytische Hydrierung kann beispielsweise mit Pd, Pt oder Raney-Nickel in Alkoholen, Dioxan, THF oder Essigester bei 60 bis 150 °C und 1 bis 150 Atmosphären Wasserstoff-Druck erfolgen. Die saure Abspaltung kann in Gegenwart von Mineralsäure, wie HCl, H_2SO_4 , in organischen Lösungsmitteln, z. B. Alkoholen, oder starken organischen Säuren, wie Trifluoressigsäure oder Toluolsulfonsäure, in organischen Lösungsmitteln, wie Alkoholen, chlorierten Kohlenwasserstoffen etc., durchgeführt werden.

Die nachträgliche Einführung des Restes R_4 durch Alkylierung bzw. Acylierung erfolgt nach den bekannten Methoden. Beispielsweise können Verbindungen der Formel I, bei denen R_4 ein Wasserstoffatom ist, mit Protonenakzeptoren, wie z. B. Natriumhydrid, Natriumamid, Kalium-tert.-Butylat oder feinverteiltes Natrium, in einem inerten Lösungsmittel in ein Monoalkalisalz überführt werden, das dann in an sich bekannter Weise alkyliert oder acyliert werden kann. Als Alkylierungsmittel kommen beispielsweise in Betracht Ester der Formel $RHal$, $ArSO_2OR$ und $SO_2(OR)_2$, wobei Hal ein Halogenatom (insbesondere Cl, Br, J) und Ar ein aromatischer Rest, wie z. B. Phenyl oder ein durch ein oder mehrere niedere Alkylreste substituierter Phenylrest ist. Bei R handelt es sich dann jeweils um die unter R_4 (außer H) aufgeführten Gruppen. Die Acylierung kann unter den gleichen Bedingungen erfolgen. Als Acylierungsmittel kommen beispielsweise in

26.11.1980

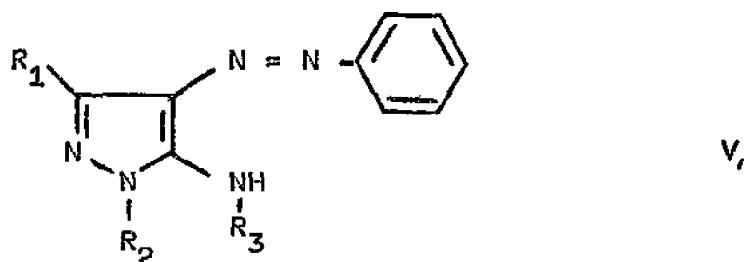
AP C 07 D/223 270

57 770/12

Betracht: Ketene sowie Säurehalogenide, Säureanhydride oder Säureester von aliphatischen Carbonsäuren mit 2 bis 6 C-Atomen bzw. von Kohlensäurehalbesterhalogeniden mit 1 bis 6 C-Atomen.

Die für die Verfahren a), b) und c) verwendeten Ausgangsmaterialien können auf folgenden Wegen erhalten werden:

a) Eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R_1 , R_2 und R_3 (mit Ausnahme von Wasserstoff), die oben angegebene Bedeutung haben, wird umgesetzt mit einer Verbindung der Formel



wobei R_4 und X

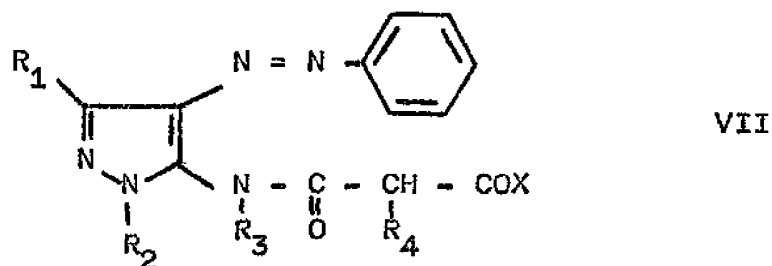
die oben angegebene Bedeutung haben und Y ein Chlor- oder Bromatom, eine Azidogruppe (N_3) oder eine Alkyloxy- oder Aryloxygruppe bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel, wie Dioxan, THF, Chloroform, Benzol oder Toluol, bei Temperaturen zwischen 0 und 200 °C mit oder ohne Zusatz eines

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

Säureakzeptors zu einer Verbindung der Formel



Bei dieser Verbindung wird dann die Azogruppe reaktiv gespalten, wobei die Aminoverbindung der Formel II entsteht. Die reduktive Spaltung der Azogruppe kann erfolgen durch katalytische Hydrierung (mit Pd, Pt, Raney-Nickel in Alkoholen, Dioxan, THF bei 0 bis 60 °C und bei 1 bis 50 Atm. H₂-Druck) oder durch chemische Reduktion z. B. mit Natriumdithionit in wäßriger oder alkoholischer Lösung, mit SnCl₂ in HCl oder mit Zink in Eisessig oder neutraler, saurer oder alkalischer wäßriger Lösung.

Die Ausgangsmaterialien der Formel V sind auf dem von F. A. Amer, A. H. Harhash und M. L. Awad (Z. Naturforsch., 33 b, 660 - 662 (1978)) beschriebenen Wege zugänglich oder lassen sich wie folgt synthetisieren:

Ein Pyrazolon der allgemeinen Formel

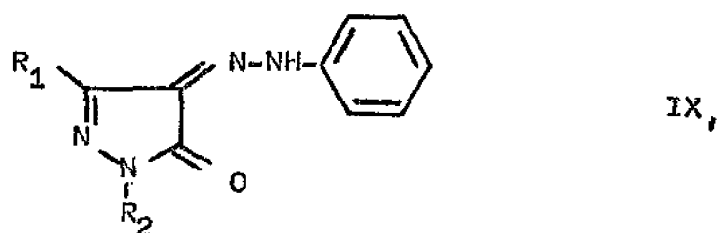


26.11.1980

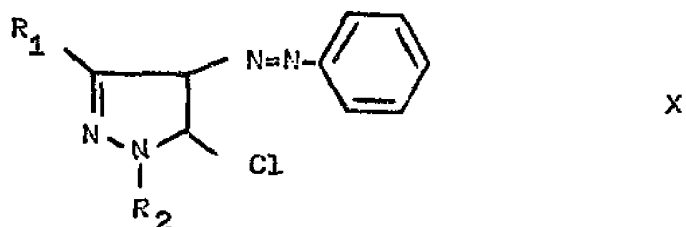
AP C 07 D/223 270

57 770/12

wird umgesetzt mit Benzoldiazoniumchlorid in Eisessig bei 0 bis 5 °C zum Phenylhydrazon der allgemeinen Formel



das dann in siedendem POCl_3 in 5-Position chloriert werden kann zum 4-Benzolazo-5-chlorpyrazol der allgemeinen Formel



Anschließend wird der Chlorrest ausgetauscht gegen ein entsprechend substituiertes Amin R_3NH_2 , wobei R_3 die oben angegebene Bedeutung mit Ausnahme von Wasserstoff hat, bei 100 bis 160 °C mit oder ohne Lösungsmittel, wodurch die Verbindung der allgemeinen Formel V entsteht.

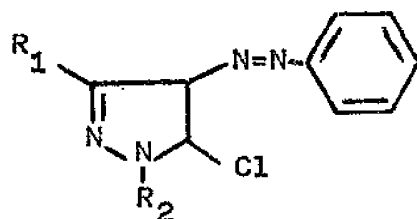
Verbindungen der allgemeinen Formel II können außerdem auch auf folgendem Weg erhalten werden:

Eine Verbindung der allgemeinen Formel X

26.11.1980

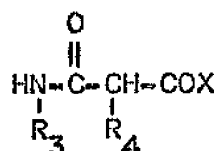
AP C 07 D/223 270

57 770/12



(Synthese siehe oben)

wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



XI,

wobei R₃ (mit Ausnahme von Wasserstoff) und R₄ die angegebene Bedeutung haben und für X die angegebenen Reste mit Ausnahme von Halogen, NH₂, Alkylamino und Azido (N₃) in Frage kommen, zu einer Verbindung der Formel VII umgesetzt. Man arbeitet dabei im allgemeinen in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Dioxan, THF, DMF, unter Zusatz eines Protonenakzeptors, wie NaH, Natriumamid oder feinverteiltem Natrium. Die Temperaturen der Reaktion liegen zwischen 0 und 150 °C.

Verbindungen der Formel II, in denen X = Halogen ist, können z. B. aus Verbindungen der Formel II, in denen X = OH ist, durch Umsetzung mit Halogenierungsmitteln, wie Thionylchlorid oder Phosphorpentachlorid, bei Temperaturen zwischen 0 bis 100 °C in inerten Lösungsmitteln, wie Benzol, Toluol, Dioxan oder THF, erhalten werden. Die Carbonsäuren der

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

Formel II ($X = OH$) kann man beispielsweise auch aus dem entsprechenden Ester ($X =$ Alkyloxy-, Aryloxy- oder Benzyl-oxy-) erhalten, indem dieser unter milden Bedingungen in die Säure überführt wird, z. B. durch Hydrierung (bei $X =$ Benzyl-oxy) oder durch sehr milde Hydrolyse (bei $X =$ Aryloxy- oder verzweigter Alkyloxyrest, wie tert. Butoxy-). Verbindungen der Formel II, in denen X eine Acyloxygruppe ist, kann man auch aus den entsprechenden Halogeniden durch Umsetzung mit den entsprechenden Metallsalzen in inerten Lösungsmitteln, wie Aceton, Dioxan, Ether, bei Temperaturen zwischen -20 und $100^{\circ}C$ erhalten.

Verbindungen der Formel II, in denen X eine Azidogruppe ist, lassen sich beispielsweise aus den entsprechenden Halogeniden durch Umsetzung mit Alkaliaziden in inerten Lösungsmitteln, wie Aceton, Dioxan, DMSO, bei Temperaturen zwischen 0 und $100^{\circ}C$ erhalten oder aus Estern ($X = O$ -Alkyl bzw. O -Aryl) durch Umsetzung mit Hydrazin, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, wie Ethanol, Dioxan, THF, bei 0 bis $100^{\circ}C$ und anschließender Reaktion des Hydrazins mit salpetriger Säure oder nitrosen Gasen in inerten Lösungsmitteln, wie Alkoholen, Dioxan, DMF, bei Temperaturen zwischen 0 und $50^{\circ}C$.

Die Ausgangsstoffe der Formel XI werden, soweit sie nicht bekannt sind, wie folgt erhalten:

Ein Amin R_3-NH_2 , wobei R_3 (mit Ausnahme von Wasserstoff) die oben genannte Bedeutung hat, wird mit einer Verbindung der Formel VI, worin R_4 und X die oben genannten Bedeutungen haben (ausgenommen Halogen, NH_2 , Alkylamino und Azido bei X) und Y ein Chlor- oder Bromatom, eine Azido-

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

gruppe oder eine Alkyloxy- oder Aryloxygruppe bedeutet, in einem inerten Lösungsmittel, wie Dioxan, THF, Chloroform, Aceton, oder auch in einem Überschuß der Verbindung VI bei Temperaturen zwischen 0 und 200 °C umgesetzt. Es kann hierbei beispielsweise analog Chem. Ber., 17, 739 ff (1884) oder J. Indian Chem. Soc., 37, 591-593 (1960) verfahren werden.

b) Bei der Verbindung der allgemeinen Formel V wird die Azogruppe unter den oben angegebenen Bedingungen reaktiv gespalten zu einer Verbindung der allgemeinen Formel III.

c) Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind zugänglich durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel III mit Verbindungen der allgemeinen Formel VI, wobei die Aminogruppe in 4-Stellung des Pyrazolringes selektiv abreagiert. Die Reaktion kann erfolgen in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Benzol, Toluol, Dioxan, THF, Chloroform, mit oder ohne Zusatz eines Säureakzeptors zwischen 0 und 150 °C.

Die hergestellten Verbindungen sind zur Herstellung von Arzneimitteln geeignet. Die Arzneimittel können eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen oder auch Mischungen derselben mit anderen pharmazeutisch wirksamen Stoffen enthalten. Zur Herstellung der Arzneimittel können die üblichen pharmazeutischen Träger und Hilfsstoffe und an sich bekannte galenische Verfahren verwendet werden. Die Arzneimittel können enteral, parenteral, oral oder perlingual angewendet werden. Beispielsweise kann die Verabreichung in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen, Gelees, Cremes, Puder, Liquida, Stäubepulver oder

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

Aerosolen erfolgen. Als Liquida kommen zum Beispiel in Frage: Ölige oder wäßrige Lösungen oder Suspensionen, Emulsionen, injizierbare wäßrige Lösungen oder Suspensionen.

Die hergestellten Verbindungen besitzen hervorragende pharmakologische Eigenschaften, insbesondere wirken sie anxiolytisch und antikonvulsiv, zum Teil auch antiphlogistisch. Als Indikationen kommen deshalb Schlaflosigkeit, Erregung und vegetative Verstimmung in Betracht.

Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten im allgemeinen zwischen 1 bis 10 % der erfindungsgemäßen aktiven Komponente(n).

Die anxiolytische Wirkung ist von einer sehr geringen Sedierung und guten Verträglichkeiten begleitet (LD_{50} i. a. $\gg 1200$ mg/kg p. o. an der Maus). Dies geht aus Untersuchungen hervor, bei denen der Einfluß der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die motorische Aktivität, die Hexobarbital-Narkose und den Cardiazolkrampf bei Mäusen gemessen wurde. Außerdem wurde noch der Hamster-Zähmungstest sowie der Geller-Anxiolysetest an Ratten herangezogen.

Die niedrigste, bereits wirksame Dosis in den oben angegebenen Versuchen ist beispielsweise 5 mg/kg oral, 2,5 mg/kg sublingual, 1 mg/kg intravenös. Als allgemeiner Dosisbereich für Wirkung (Tierversuch wie oben) kommt beispielsweise in Frage: 5 bis 50 mg/kg oral, 2,5 bis 25 mg/kg sublingual, 1 bis 10 mg/kg intravenös.

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

Beispielsweise können 3 mal täglich 1 bis 3 Tabletten mit einem Gehalt von 10 bis 100 mg wirksamer Substanz oder zum Beispiel bei intravenöser Injektion 1 bis 3 mal täglich eine Ampulle von 2 bis 4 ml Inhalt mit 0,5 bis 5 mg Substanz empfohlen werden. Die maximale tägliche Dosis soll jedoch nicht über 200 mg liegen.

Darüber hinaus haben diese Substanzen eine nootrope Wirkung, die in verschiedenen Testmethoden nachgewiesen werden konnte. Im One-Trial-Dark-Avoidance-Test ist die Substanz 20-40mal wirksamer als die Vergleichssubstanz Piracetam. Die niedrigste bereits wirksame Dosis in diesem Test ist 12,5 mg/kg p. o., während bei der Vergleichssubstanz Piracetam die niedrigste wirksame Dosis bei 500 mg/kg p. o. liegt. Eine weitere deutliche Wirksamkeit konnte beim Gamma-Butyrolacton-Antagonismus, dem Brevatonal-Antagonismus an Ratte und Maus beobachtet werden. Als weiterer Versuch zur Charakterisierung der nootropen Eigenschaft dieser Substanz wurde der Erstickungs-Test an Mäusen herangezogen.

Ausführungsbeispiel

Beispiel 1

1,3,8-Trimethyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)
(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion

a) 4-Amino-1,3-dimethyl-5-methylaminopyrazol

23 g (0,1 Mol) 4-Benzolazo-1,3-dimethyl-5-methylamino-
pyrazol werden in 250 ml Ethanol mit 60 g Raney-Nickel
bei 60 °C und 50 Atmosphären Wasserstoffdruck hydriert.

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

Nach-Ende der Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator abgesaugt und die Reaktionslösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Ether/Petrolether verrieben und der Niederschlag abgesaugt. Das Produkt ist rein genug für die weiteren Umsetzungen. Fp.: 87 °C.

b) 4- α -Ethoxycarbonylacetylamino-1,3-dimethyl-5-methylaminopyrazol

1,4 g (0,01 Mol) 4-Amino-1,3-dimethyl-5-methylaminopyrazol werden in 20 ml Toluol gelöst, und unter Eiskühlung wird langsam 1 ml Malonsäuremonomethylesterchlorid (0,012 Mol) zugetropft und eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Toluol wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit eiskalter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach Vordampfen des Lösungsmittels bleibt ein gelbliches Öl zurück, das nicht kristallisierte.

c) 1,3,8-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion

2,4 g 4- α -Ethoxycarbonylacetylamino-1,3-dimethyl-5-methylaminopyrazol (0,01 Mol), gelöst in 100 ml Ethanol, werden mit 15 ml einer 1-molaren Natrium-methanolat-Lösung versetzt und 8 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird mit alkoholischer HCl neutralisiert, im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit CHCl_3 aufgenommen, filtriert und erneut eingedampft. Nach Zugabe von Ether wird der Rückstand kristallin und kann abgesaugt werden. Umkristallisation erfolgt aus Isopropanol/Diisopropylether. Fp.: 202 °C.

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

- d) 1,3,8-Trimethyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo
(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion

Ein Gemisch von 1 g 1,3,8-Trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion, 1 g
Kaliumacetat und 1,5 g Kupferpulver wird in 100 ml
Brombenzol unter Rühren so lange am Rückfluß gekocht,
bis die Reaktion beendet ist (DC-Kontrolle, 3-4 Stunden).
Anschließend läßt man auf Raumtemperatur abkühlen, ver-
dünnt mit CH_2Cl_2 (200 ml), filtriert von den anorgani-
schen Bestandteilen ab, wäscht die organische Phase
mit Wasser, trocknet und zieht das Lösungsmittel im
Vakuum ab. Der Rückstand ergibt nach Umkristallisation
aus Diisopropylether das analysenreine Produkt.
Fp.: 168 °C,

Beispiel 2

- 1-Ethyl-3,8-dimethyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo
(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion

- a) 4-Benzolazo-1-ethyl-5-(N-methyl-N- α -methoxycarbonyl-
acetylamino)-3-methylpyrazol

1) Zu einer Lösung von 14,5 g (0,1 Mol) Methoxycarbonyl-
N-methylacetamid (Darstellung siehe H. Ulrich et al.,
J. Org. Chem., 27, 2160-2162) in 100 ml trockenem DMF
unter Stickstoffatmosphäre gibt man bei Raumtemperatur
2,4 g NaH (0,1 Mol) hinzu und rührt 30 Min. nach. Dann
wird unter Kühlung eine Lösung von 24,8 g 4-Benzolazo-
5-chlor-3-methyl-1-ethylpyrazol (0,1 Mol) in 50 ml DMF
langsam zugetropft und eine Stunde auf 50 °C erwärmt.

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

Man setzt 10 ml Ethanol und 5 ml Eisessig hinzu und dampft die Lösung im Vakuum ein. Der Rückstand wird in CHCl_3 aufgenommen, mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Umkristallisation aus Petrolether liefert gelborangefarbene Kristalle vom Schmelzpunkt $52 - 53^\circ\text{C}$.

2) 125 g 4-Benzolazo-1-ethyl-3-methyl-5-methylamino-pyrazol (0,5 Mol) werden mit 61 ml Malonsäuremonomethylesterchlorid (0,55 Mol) in 250 ml Benzol umgesetzt, bis die HCl-Entwicklung beendet ist. Anschließend wird das Benzol im Vakuum abgezogen, der Rückstand in CHCl_3 aufgenommen, mit kalter NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Umkristallisation aus Petrolether liefert Kristalle, identisch mit den unter 2 a) 1) beschriebenen Kristallen.

b) 4-Amino-1-ethyl-3-methyl-5-(N-methyl-N- α -methoxycarbonylacetylamino)-pyrazol

3,4 g 4-Benzolazo-1-ethyl-5-(N-methyl-N- α -methoxycarbonylacetylamino)-3-methylpyrazol (0,01 Mol), gelöst in 100 ml Ethanol, werden mit 10 g Raney-Nickel bei 60°C und 50 Atmosphären Wasserstoffdruck hydriert. Nach Ende der Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator abfiltriert und die Reaktionslösung im Vakuum eingedampft. Als Rückstand blieb ein farbloses Öl, das sich nicht kristallisieren ließ.

c) 1-Ethyl-3,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion

Obiges Öl wird in Ethanol gelöst, und nach Zugabe von

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

1 ml konz. HCl wird solange am Rückfluß gekocht, bis das Ausgangsmaterial verschwunden ist. Anschließend wird die Lösung mit alkoholischer KOH-Lösung neutralisiert, im Vakuum eingedampft, der Rückstand wird in CHCl_3 aufgenommen, getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl kristallisiert beim Verreiben mit Ether. Fp.: 160 °C.

d) 1-Ethyl-3,8-dimethyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion

Die Umsetzung von 1-Ethyl-3,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion mit Brombenzol, Kupferpulver und Kaliumacetat erfolgt nach der unter Beispiel 1 d) beschriebenen Methode. Umkristallisation aus Diisopropylether ergibt das analysenreine Produkt.

Fp.: 149 °C.

Beispiel 3

1-Isopropyl-3,8-dimethyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion

a) 1-Isopropyl-3,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion

Unter Eiskühlung wird zu einer Lösung von 280 mg Kohlen-suboxid (Darstellung siehe H. Staudinger, S. Bereza, Ber., 41, 4461 (1908)) (0,04 Mol) in 70 ml Ether eine Lösung von 672 mg 4-Amino-1-isopropyl-3-methyl-5-methylaminopyrazol (0,004 Mol) langsam zugetropft. Anschließend wird noch eine Stunde bei 0 °C gerührt und der Niederschlag abgesaugt. Umkristallisation erfolgt aus Diisopropylether.

Fp.: 163 °C.

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

b) 1-Isopropyl-3,8-dimethyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-
pyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion

2,3 g 1-Isopropyl-3,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion (0,01 Mol), 1,5 g Kaliumacetat (0,015 Mol), 2,6 g Brombenzol (0,016 Mol), 1,8 g Kupferpulver und 130 ml Dimethylformamid werden 15 Stunden unter Rühren auf 150 °C erhitzt. Die Mischung wird anschließend heiß abgesaugt, und das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wird in CHCl_3 aufgenommen, mit halbkonzentrierter Ammoniaklösung und anschließend mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Umkristallisation erfolgt aus Diisopropylether.
Fp.: 165 °C.

Beispiel 4

1-Ethyl-3-methyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion

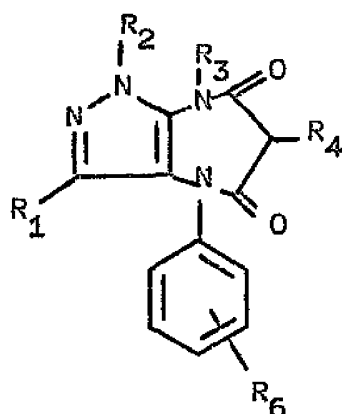
Das auf dem im Synthesebeispiel 2 beschriebenen Wege zugängliche 1-Ethyl-3-benzyl-3-methyl-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b) (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion (500 mg) wird in 100 ml Ethanol gelöst und bei 100 °C und 150 Atmosphären Wasserstoffdruck mit Platinoxid als Katalysator 100 Stunden hydriert. Danach wird der Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit CHCl_3 /Ethanol (9:1) als Laufmittel über eine kurze Kieselgelsäule filtriert. Das Endprodukt fällt danach analysenrein an.
Fp.: 172 °C.

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

Nach den beschriebenen Vorschriften wurden außerdem folgende Verbindungen hergestellt:

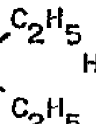


Bei- spiel	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	Fp(°C)	Darstel- lungsmetho- de
5	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	3-Cl	230	2
6	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	2-Cl	181	2
7	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	4-CH ₃	220	1
8	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	4-F	219	2
9	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	4-Cl	246	2
10	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	3-F	207-208	2
11	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	2-Cl	163	2
12	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	4-F	155	2
13	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	4-Cl	153	2
14	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	4-CH ₃	156	2
15	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	3-Cl	194	2
16	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	3-CH ₃	194	2
17	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	3-F	167	2
18	CH ₃	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	2-Cl	229	2
19	CH ₃	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	2-CH ₃	154	2
20	CH ₃	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	4-F	198	2

26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

Bei- spiel	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	Fp(°C)	Darstel- lungs- methode
21	CH ₃	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	3-Cl	160	2
22	CH ₃	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	4-Cl	196	2
23	CH ₃	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	2-F	182	2
24	CH ₃	i-C ₃ H ₇	-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	H		136	2
25	CH ₃	i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	3-F	155	2
26	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	2-F	181	2
27	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	H	2-F	117	2
28	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	H	181	2
29		CH ₃	CH ₃	H	H	223	2
30		C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	163	2
31	CH ₃	H	CH ₃	H	H	262	2
32	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	129	2
33	n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	H	H	142	2
34	CH ₃	-CH ₂ - 	CH ₃	H	H	158	2
35	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ - 	H	H	134	2
36	H	CH ₃	CH ₃	H	H	145	2
37	CH ₃	CH ₃	H	H	H	211	4
38	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	H	191	2
39	CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	H	188	2
40	CH ₃	CH ₃		H	H	172	2
41	CH ₃	CH ₃	-CH ₂ -CH ₂ -N()	H	H	121	2

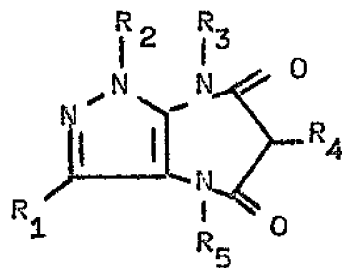
26.11.1980

AP C 07 D/223 270

57 770/12

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



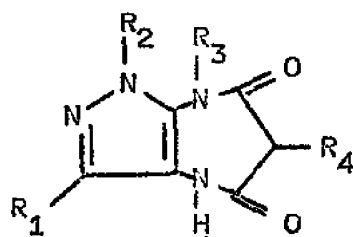
I,

worin

R_1 und R_2 gleich oder verschieden sind und Wasserstoffatome, Alkylgruppen mit 1-6 C-Atomen darstellen, wobei einer der Reste R_1 und R_2 jeweils auch eine Benzyl-, Trifluormethyl- oder Phenylgruppe sein kann.

R_3 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-6 C-Atomen, die gegebenenfalls durch eine Arylgruppe, eine Alkoxygruppe mit 1-6 C-Atomen, eine Trifluormethyl- oder eine Dialkylaminogruppe mit 2-12 C-Atomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3-6 C-Atomen substituiert ist, eine Alkenyl- und Alkynylgruppe mit 2-6 C-Atomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3-6 C-Atomen, eine Carbalkoxygruppe mit 2-6 C-Atomen bedeutet,

R_5 eine Phenylgruppe, eine ein- oder zweifach durch Methyl, Cl, Br, F, Nitro, Cyan und/oder Trifluormethyl substituierte Phenylgruppe oder eine Pyridylgruppe sein kann, gekennzeichnet dadurch, daß man ein 5,6,7,8-Tetrahydropyrazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion der allgemeinen Formel



V,

worin R_1 , R_2 , R_3 (mit Ausnahme von Wasserstoff) und R_4 die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



VI,

wobei R_5 die oben angegebene Bedeutung hat und X ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom ist, aryliert bzw. heteroaryliert.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Punkt 1, in denen R_3 Wasserstoff bedeutet, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der Formel I, in der R_3 Alkoxy-methyl oder Aralkoxymethyl bedeutet, der Hydrolyse oder eine Verbindung der Formel I, in der R_3 Benzyl bedeutet, der Hydrogenolyse unterwirft.