



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20020577A A2

HR P20020577A A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **C 07 D 487/04**  
**A 61 K 31/5517**  
**A 61 P 29/00**

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 05.07.2002.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2003.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP00/13380

Datum podnošenja međunarodne prijave 27.12.2000.

(87) Broj međunarodne objave: WO 01/49689

Datum međunarodne objave 12.07.2001.

(31) Broj prve prijave: 00/00095

(32) Datum podnošenja prve prijave: 05.01.2000.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: FR

(71) Podnositelj prijave:

**Warner-Lambert Company, 201, Tabor Road,, Morris Plains, 07950 NJ, US**

(72) Izumitelji:

**Catherine Burnouf, 13, rue de l'Ermitage, 91390 Morsang sur Orge, FR**

**Amaya Bercibar, 10/10 bis, rue de Fontenay, 92340 Bourg la Reine, FR**

**Michel Navet, 1, rue Hector Berlioz, 91460 Marcoussis, FR**

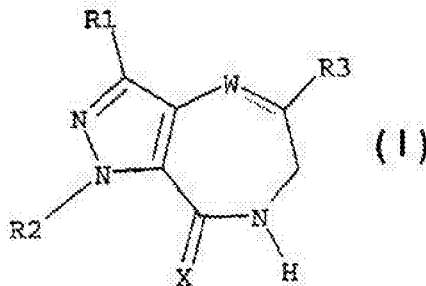
(74) Punomoćnik:

**Silvije HRASTE, Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma:

**NOVI SUPSTITUIRANI PIRAZOLO[4,3-e]DIAZEPINI, FARMACEUTSKI PRIPRAVCI KOJI IH SADRŽE, UPOTREBA KAO MEDICINSKIH PROIZVODA I POSTUPCI NJIHOVOG DOBIVANJA**

(57) Sažetak: Ovaj izum odnosi se na nove supstituirane pirazolo[4,3-e]diazepine opće formule (I), na farmaceutske pripravke koji ih sadrže, na njihovu upotrebu kao medicinskih proizvoda i na postupke njihovog dobivanja.



HR P20020577A A2

**OPIS IZUMA**

Ovaj izum odnosi se na nove supstituirane pirazolo[4,3-*e*]diazepine, na farmaceutske pripravke koji ih sadrže, na njihovu upotrebu kao medicinskih proizvoda i na postupke njihovog dobivanja.

**Tehnička pozadina izuma**

Ciklički adenzin-3',5'-monofosfat (*cyclic adenosine 3',5'-monophosphate*, cAMP) je sveprisutni unutarstanični sekundarni glasnik, koji je posrednik između prvog glasnika (hormon, neurotransmiter ili autakoid) i staničnih funkcionalnih odgovora: prvi glasnik stimulira enzim odgovoran za sintezu cAMP; ovisno o stanici o kojoj se radi cAMP zatim sudjeluje u velikom broju funkcija: metaboličkim, kontraktilnim ili sekrecijskim.

Učinci cAMP prestaju kada ga razgrade fosfodiesteraze cikličkih nukleotida, koje su unutarstanični enzimi koji kataliziraju njegovu hidrolizu u inaktivni adenzin-5'-monofosfat.

Kod sisavaca se razlikuje najmanje 11 glavnih porodica fosfodiesteraza cikličkih nukleotida (*phosphodiesterases*, PDE), označenih brojevima od 1-11 prema njihovoj strukturi, njihovoj kinetici i njihovoj supstratnoj specifičnosti ili njihovoj osjetljivosti prema efektorima (J.A. Beavo i sur.: *Trends Pharmacol.*, 11, 150-155, (1990.); J.A. Beavo i sur.: *Molecular Pharmacol.*, 46, 399-405, (1994.)). Enzimi PDE4 specifični su za cAMP.

Poznati su spojevi nespecifični inhibitori fosfodiesteraza koji inhibiraju nekoliko porodica enzima. To je slučaj s izvjesnim metilksantinima, poput teofilina. Ovi spojevi imaju nizak terapijski indeks, osobito u pogledu njihovog djelovanja na tipove PDE prisutne u stanicama koje nisu ciljane stanice. Izvjesne porodice PDE može se, naprotiv, selektivno inhibirati raznim farmakološkim sredstvima: hidroliza cikličkih nukleotida usporava, a time njihova koncentracija raste, samo u stanicama u kojima se nalazi tip PDE osjetljiv na inhibitora.

Pokazana je specifična prednost za fosfodiesteraze 4 (PDE4), opažene u mnogim tkivima, poput središnjeg živčanog sustava, srca, endotela krvnih žila, glatkih mišića krvnih žila i onih u dišnim putovima, mijeloidnih staničnih linija i limfoidnih staničnih linija.

Porast cAMP u stanicama uključenim u upalu inhibira njihovu aktivaciju: inhibicija sinteze i otpuštanja posrednika u mastocitima, monocitima, polimorfonuklearnim eozinofilima i bazofilima, inhibicija proliferacije i diferencijacija limfocita.

Citokini, a osobito TNF (*tumor necrosis factor*, čimbenik tumorske nekroze) i interleukini, koje proizvode razni tipovi leukocita, poput T limfocita, monocita i polimorfonuklearnih eozinofila, igraju važnu ulogu u otpočinjanju znakova upale, a osobito u odgovor na stimulaciju alergenom u dišnim putovima.

Osim toga, cAMP snižava tonus vlakana glatkih mišića u dišnim putovima.

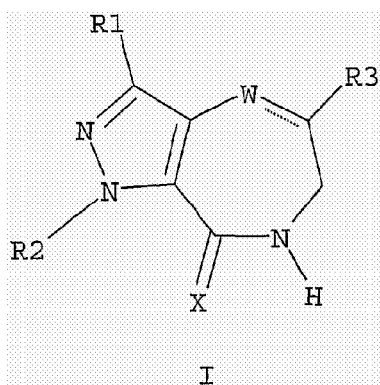
Stoga se može očekivati da bi selektivni inhibitori PDE4 mogli imati terapijsko djelovanje kao protuupalni i antialergijski medicinski proizvodi, te u liječenju različitih bolesti dišnih putova, poput astme, emfizema i kroničnog bronhitisa.

Nekoliko godina se provodi opsežna istraživanja u proizvodnji i razvoju potentnih inhibitora PDE4. Uočeno je da je to teško zbog činjenice da mnogi potencijalni inhibitori PDE4 nisu lišeni aktivnosti prema fosfodiesterazama iz drugih porodica.

Prema tome, danas je glavni problem nedostatak selektivnosti inhibitora PDE4, imajući na umu opsežnost funkcija koje regulira cAMP. Prema tome, postoji potreba za potentnim i selektivnim inhibitorima PDE4, tj. inhibitorima ne djeluju na PDE-ove koji pripadaju drugim porodicama, a osobito na PDE-ove koje regulira cGMP.

**Bit izuma**

Ovaj izum odnosi se na supstituirane pirazolo[4,3-*e*]diazepine opće formule I:



gdje:

R1 se bira između sljedećih grupa:

vodika;

nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkila koji sadrži 3-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkila koji sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

arilalkila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

nerazgranatog ili razgranatog alkenila koji sadrži 2-6 atoma ugljika;

grupa  $(CH_2)_nOR_B$ ,  $(CH_2)_nCF_3$ ,  $(CH_2)_nC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_nCOOR_B$ ,  $(CH_2)_nOC(O)R_A$ ,  $(CH_2)_nSR_B$ ,  $(CH_2)_nC(S)R_B$ ,  $(CH_2)_nC(S)OR_B$ ,  $(CH_2)_nC(S)SR_B$ ,  $(CH_2)_nNR_BR_C$ ,  $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$ ,  $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_nNR_DC(O)NR_DR_B$  ili  $(CH_2)_nZ$ , gdje

$R_A$  se bira između nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkila koji sadrži 3-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkila koji sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

arilalkila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora; nerazgranatog ili razgranatog alkenila koji sadrži 2-6 atoma ugljika;

$R_B$  i  $R_C$ , koji mogu biti isti ili različiti, se bira između: vodika;

nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkila koji sadrži 3-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkila koji sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

arilalkila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

nerazgranatog ili razgranatog alkenila koji sadrži 2-6 atoma ugljika, gdje  $R_B$  i  $R_C$  mogu tvoriti prsten od 5-7 atoma koji mogu uključiti jedan ili više heteroatoma koje se bira između S, N i O;

$R_D$  je vodik ili nerazgranati ili razgranati alkil koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

Z je halogen; i

n je cijeli broj od 0 do zaključno 4;

R<sub>2</sub> se bira između sljedećih grupa:

nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkila koji sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

cikloalkila koji sadrži 3-6 atoma ugljika;

arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

nerazgranatog ili razgranatog alkenila koji sadrži 2-6 atoma ugljika;

grupa  $(CH_2)_mOR_B$ ,  $(CH_2)_nCF_3$ ,  $(CH_2)_mC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_mCOOR_B$ ,  $(CH_2)_mOC(O)R_A$ ,  $(CH_2)_mSR_B$ ,  $(CH_2)_mC(S)R_B$ ,  $(CH_2)_mC(S)OR_B$ ,  $(CH_2)_mC(S)SR_B$ ,  $(CH_2)_mNR_BR_C$ ,  $(CH_2)_mC(O)NR_BR_C$ ,  $(CH_2)_mNR_CC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_mNR_DC(O)NR_DR_B$  ili  $(CH_2)_mZ$ , gdje

$R_A$ ,  $R_B$ ,  $R_C$ ,  $R_D$  i Z su definirani kao gore, i

m je cijeli broj od 1 do zaključno 4; i

n je cijeli broj od 0 do zaključno 4;

R<sub>3</sub> se bira između sljedećih grupa:

vodika;

nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkila koji sadrži 3-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkila koji sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

arilalkila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

5 nerazgranatog ili razgranatog alkenila koji sadrži 2-6 atoma ugljika;

grupa  $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_B$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_B$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_B$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}_A$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{SR}_B$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{R}_B$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{OR}_B$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{S})\text{SR}_B$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_B\text{R}_C$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_B\text{R}_C$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_C\text{C}(\text{O})\text{R}_B$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_D\text{C}(\text{O})\text{NR}_D\text{R}_B$  ili  $(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ , gdje

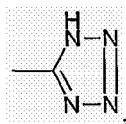
10

$\text{R}_A$ ,  $\text{R}_B$ ,  $\text{R}_C$ ,  $\text{R}_D$  i  $n$  su definirani kao gore;

gore definirane arilne, arilalkilne i alkilarilne grupe su nesupstituirane ili supstituirane na arilnoj grupi s 1, 2 ili 3 grupe koje se bira između:

15

halogena, hidroksila,  $\text{NO}$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ , alkoksi koji sadrži 1-4 atoma ugljika,  $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_B$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_B\text{R}_C$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NC}(\text{O})\text{R}_B$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{HNSO}_2\text{R}_B$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{SO}_2\text{R}_B)_2$ ,  $\text{CO}_2\text{R}_B$ ,  $\text{CF}_3$  i



20 gdje  $\text{R}_B$ ,  $\text{R}_C$  i  $n$  su definirani kao gore; i

istočkana linija u formuli I znači da veza između W i ugljika na položaju 5 može biti:

- jednostruka veza, u kom slučaju W je atom dušika supstituiran s atomom vodika,
- 25 – dvostruka veza, u kom slučaju W je nesupstituirani atom dušika;

X je S, O, N-CN ili N- $\text{R}_B$ , gdje  $\text{R}_B$  je definiran kao gore;

30 kao i oksidi, tautomerni oblici i odgovarajući optički izomeri ili farmaceutski prihvatljivi derivati spojeva formule I, uz uvjet da kada

$\text{R}_1$  predstavlja metilnu grupu,  $\text{R}_2$  etilnu grupu, W je N, X je atom kisika, a veza između W i ugljika na položaju 5 je dvostruka veza, tada

35  $\text{R}_3$  nije ni nesupstituirana fenilna grupa niti fenilna grupa koja nosi atom fluora u *ortho*-položaju kao jedini supstituent.

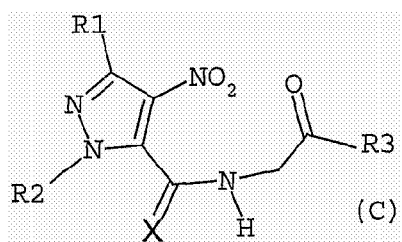
Spojevi prema ovom izumu posjeduju inhibitorska svojstva u odnosu na PDE4 i/ili otpuštanje TNF $\alpha$ . Neki od ovih spojeva također su selektivni inhibitori podtipova PDE4. Spojeve prema ovom izumu može se upotrebljavati u liječenju poremećaja koji uključuju rak, sindrom stečene imunodeficiencije, fibrozu, prekomjerno stvaranje ožiljaka kože, uključujući normalno i abnormalno stvaranje ožiljaka kože nakon ranjavanja ili kirurškog zahvata, osteoartritis, osteoporozu, multiplu sklerozu, anksioznost, depresiju, atopični dermatitis, reumatoidni artritis, septički šok, imunosne bolesti, uključujući diseminirani (sistemski) lupus eritematosus, psorijazu, odbacivanje presatka i alergijski rinitis, kao i bolesti koje uključuju proizvodnju TNF $\alpha$ , preciznije u liječenju upalnih poremećaja poput astme, kronične opstruktivne bronhopneumopatije (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD = kronična opstruktivna plućna bolest), postishemijskih oštećenja, plućne hipertenzije, kongestivnog zatajenja srca, akutnog sindroma dišnog distresa i kronične upalne bolesti crijeva (*inflammatory bowel diseases*, IBD = upalne bolesti crijeva), poput Crohnove bolesti i ulcerativnog kolitisa.

50 Ovaj izum također se odnosi na postupak sinteze spoja opće formule I, a navedeni postupak karakteriziran je time što se sastoji u:

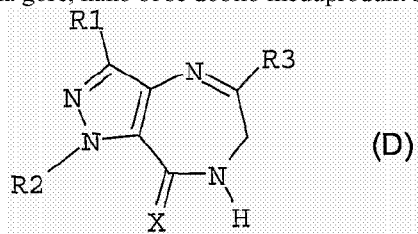
1) kada u formuli I X je O ili S, W je N, a veza između W i ugljika na položaju 5, simbolički prikazana s , je dvostruka veza:

55

- ciklizaciji spoja opće formule (C)



gdje R1, R2, R3 i X imaju značenja dana gore, kako bi se dobilo međuprodukt sinteze ili konačni spoj opće formule D



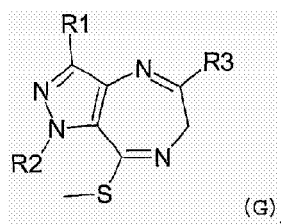
gdje R1, R2, R3 i X imaju značenja dana gore;

2) kada u formuli I X je S, W je N, a veza između W i ugljika na položaju 5, simbolički prikazana s , je dvostruka veza:

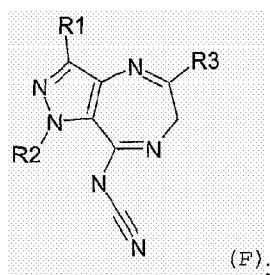
– tioniranju spoja opće formule (D), gdje R1, R2 i R3 imaju značenja dana gore, a X je O, kako bi se dobilo spoj formule I, gdje veza između W i atoma ugljika na položaju 5 je dvostruka veza, W je N, a X je sumpor;

3) kada u formuli I X je N-CN, W je N, a veza između W i ugljika na položaju 5, simbolički prikazana s , je dvostruka veza:

– reakciji spoja opće formule (G)

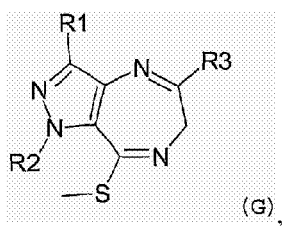


gdje R1, R2 i R3 imaju značenja dana gore, sa spojem formule H<sub>2</sub>N-CN, kako bi se dobilo spoj opće formule F, niže:



4) kada u formuli I X je N-R<sub>B</sub>, W je N, a veza između W i ugljika na položaju 5, simbolički prikazana s , je dvostruka veza:

– reakciji spoja opće formule (G)

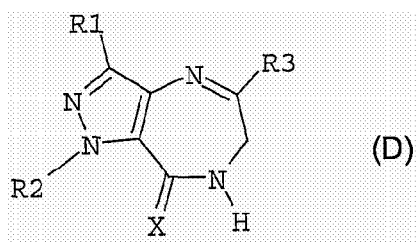


gdje R1, R2 i R3 su definirani kao gore, sa spojem formule  $H_2N-R_B$ , gdje  $R_B$  je definiran kao gore,

- 5 kako bi se dobilo spoj formule I, gdje veza između W i atoma ugljika na položaju 5 je dvostruka veza, W je N, a X je  $N-R_B$  (*J. Med. Chem.*, 42, 2909-2919, (1999.));

5) kada u formuli I W je NH, a veza između W i ugljika na položaju 5 je jednostruka veza:

- 10 – reakciji spoja opće formule



gdje R1, R2, R3 i X su definirani kao gore, s reducensom, kako bi se dobilo spoj formule I, gdje W je NH, a veza između W i ugljika na položaju 5 je jednostruka veza.

15

Ovaj izum također se odnosi na farmaceutski pripravak koji sadrži najmanje jedan spoj opće formule I kao što je definiran gore, u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivom podlogom.

20

Ovaj izum također se odnosi na upotrebu supstituiranog pirazolo[4,3-*e*]diazepina opće formule I kao medicinskog proizvoda.

Ovaj izum također se odnosi na upotrebu supstituiranog pirazolo[4,3-*e*]diazepina opće formule I u pripremljanju medicinskog proizvoda za liječenje poremećaja, koja se odnosi na terapiju inhibitorom fosfodiesteraze 4.

25

Ovaj izum također se odnosi na postupak liječenja bolesti ili poremećaja, koji se odnosi na terapiju inhibitorom fosfodiesteraze 4, gdje se navedeni postupak sastoji u primjeni djelotvorne koncentracije spoja formule I na pacijentu.

30

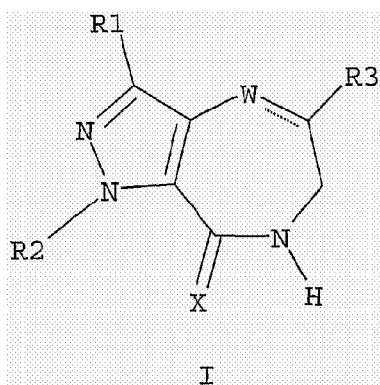
Ovaj izum također se odnosi na upotrebu supstituiranog pirazolo[4,3-*e*]diazepina opće formule I u pripremljanju medicinskog proizvoda za liječenje sisavaca, a osobito za liječenje ljudskih bića, osobito medicinskog proizvoda za liječenje stanja koja uključuju rak, sindrom stečene imunodeficiencije, fibrozu, prekomjerno stvaranje ožiljaka kože, poput normalnog i abnormalnog stvaranja ožiljaka kože nakon ranjavanja ili kirurškog zahvata, osteoartritis, osteoporozu, multiplu sklerozu, anksioznost, depresiju, atopični dermatitis, reumatoidni artritis, septički šok, imunosne bolesti koje uključuju diseminirani (sistemski) lupus eritematosus, psorijazu, odbacivanje presatka i alergijski rinitis, bolesti koje uključuju proizvodnju  $TNF\alpha$ , preciznije upalne poremećaje poput astme, kronične opstruktivne bronhopneumopatije (COPD), postishemijskih oštećenja, plućne hipertenzije, kongestivnog zatajenja srca, akutnog sindroma dišnog distresa i kroničnih upalnih bolesti crijeva (IBD), poput Crohnove bolesti i ulcerativnog kolitisa.

35

### Detaljni opis izuma

40

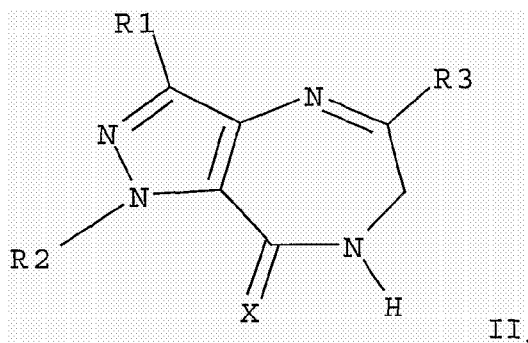
Ovaj izum se, prema tome, odnosi na spojeve opće formule I:



gdje istočkana linija, X, W, R1, R2 i R3 su definirani kao gore.

Poželjni su spojevi formule I, gore, gdje W predstavlja nesupstituirani atom dušika, a veza između W i ugljika na položaju 5, simbolički prikazana s , je dvostruka veza.

Među takve poželjne spojeva opće formule I ulaze spojevi koji odgovaraju općoj formuli II:



gdje:

R1 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkilna grupa koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkilna grupa koja sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

arilna grupa koja sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

arilalkilna grupa koja sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarilna grupa koja sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

nerazgranata ili razgranata alkenilna grupa koja sadrži 2-6 atoma ugljika;

grupe  $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_B$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}_B$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_B$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}_A$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{SR}_B$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_B\text{R}_C$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_B\text{R}_C$ ,  $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_C\text{C}(\text{O})\text{R}_B$ , ili  $(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ , gdje

$\text{R}_A$  se bira između nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkila koji sadrži 3-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkila koji sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

- arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;
- arilalkila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;
- 5 alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;
- nerazgranatog ili razgranatog alkenila koji sadrži 2-6 atoma ugljika;
- 10  $R_B$  i  $R_C$ , koji mogu biti isti ili različiti, se bira između: vodika;
- nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;
- 15 cikloalkila koji sadrži 3-6 atoma ugljika;
- alkilcikloalkila koji sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;
- 20 arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;
- arilalkila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;
- 25 alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora; nerazgranatog ili razgranatog alkenila koji sadrži 2-6 atoma ugljika
- nerazgranatog ili razgranatog alkenila koji sadrži 2-6 atoma ugljika;
- 30  $R_B$  i  $R_C$  mogu tvoriti prsten od 5-7 atoma, koji mogu uključiti jedan ili više heteroatoma koje se bira između S, N i O;
- Z je halogen; i
- n je cijeli broj od 0 do zaključno 4;
- 35 R<sub>2</sub> je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika;
- $(CH_2)_nCF_3$ , gdje n je cijeli broj od 0 do zaključno 4;
- 40 metilciklopropil;
- nerazgranati ili razgranati alkenil koji sadrži 2-6 atoma ugljika; ili
- grupa  $(CH_2)_mOR_B$  i  $(CH_2)_mCO_2R_B$ , gdje m je cijeli broj od 1 do zaključno 3, a  $R_B$  je opisan kao gore;
- 45 R<sub>3</sub> je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-6 atoma ugljika;
- cikloalkilna grupa koja sadrži 3-6 atoma ugljika;
- 50 alkilcikloalkilna grupa koja sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;
- arilna grupa koja sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;
- 55 arilalkilna grupa koja sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;
- alkilarilna grupa koja sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;
- 60

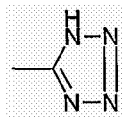
nerazgranata ili razgranata alkenilna grupa koja sadrži 2-6 atoma ugljika;

grupe  $(CH_2)_nOR_B$ ,  $(CH_2)_nC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_nCOOR_B$ ,  $(CH_2)_nOC(O)R_A$ ,  $(CH_2)_nNR_BR_C$ ,  $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$  i  $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$ , gdje

$R_A$ ,  $R_B$ ,  $R_C$  i  $n$  su definirani kao gore;

gore definirane arilne, arilalkilne i alkilarilne grupe su nesupstituirane ili supstituirane na arilnoj grupi s 1, 2 ili 3 grupe koje se bira između:

halogena, hidroksila, NO, NO<sub>2</sub>, CN, alkoksi koji sadrži 1-4 atoma ugljika,  $(CH_2)_nOR_B$ ,  $(CH_2)_nNR_BR_C$ ,  $(CH_2)_nNC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_nHNSO_2R_B$ ,  $(CH_2)_nN(SO_2R_B)_2$ , CO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>, CF<sub>3</sub> i



gdje  $R_B$ ,  $R_C$  i  $n$  su definirani kao gore; i

X je O, S ili NCN.

Ovaj izum osobito se odnosi na spojeve opće formule II gdje:

R1 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkilna grupa koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkilna grupa koja sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

arilna grupa koja sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarilna grupa koja sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

nerazgranata ili razgranata alkenilna grupa koja sadrži 2-6 atoma ugljika;

grupe  $(CH_2)_nOR_B$ ,  $(CH_2)_nC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_nCOOR_B$ ,  $(CH_2)_nOC(O)R_A$ ,  $(CH_2)_nNR_BR_C$ ,  $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$ ,  $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$ , ili  $(CH_2)_nZ$ , gdje

$R_A$  se bira između nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

$R_B$  i  $R_C$ , koji mogu biti isti ili različiti, se bira između: vodika;

nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora; nerazgranatog ili razgranatog alkenila koji sadrži 2-6 atoma ugljika;

$n$  je cijeli broj od 0 do zaključno 4;

R2 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika ili grupa  $(CH_2)_mOH$  i  $(CH_2)_mCO_2H$ , gdje  $m$  je cijeli broj od 1 do zaključno 3;

R3 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkilna grupa koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

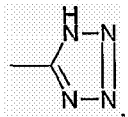
arilna grupa koja sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

arilalkilna grupa koja sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarilna grupa koja sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

gore definirane arilne, arilalkilne i alkilarilne grupe su nesupstituirane ili supstituirane na arilnoj grupi s 1, 2 ili 3 grupe koje se bira između:

halogena, hidroksila, NO, NO<sub>2</sub>, CN, alkoksi koji sadrži 1-4 atoma ugljika, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>B</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NC(O)R<sub>B</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>, CF<sub>3</sub> i



gdje R<sub>B</sub>, R<sub>C</sub> i n su definirani kao gore; i

X je O, S ili NCN.

Ovaj izum preciznije se odnosi na spojeve opće formule II gdje:

R1 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika;

cikloalkilna grupa koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkilna grupa koja sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-3 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

R2 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika;

R3 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika;

arilna grupa koja sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora, po mogućnosti fenil ili piridil, gdje arilne grupe su nesupstituirane ili supstituirane s 1, 2 ili 3 grupe koje mogu biti iste ili različite, a bira ih se između NH<sub>2</sub>, halogena, metoksi, hidroksila, CN, CH<sub>3</sub> i CF<sub>3</sub>, i

X je O, S ili NCN.

Ovaj izum također se po mogućnosti odnosi na spojeve opće formule II gdje:

R1 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika;

R2 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika ili grupa (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, gdje n je cijeli broj od 1 do zaključno 4;

R3 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika, cikloalkilna grupa koja sadrži 3-6 atoma ugljika, arilna grupa koju se bira između fenila ili tienila, koja može biti nesupstituirana ili supstituirana s grupom koju se bira između halogena, hidroksila, metoksi, NH<sub>2</sub> i CH<sub>3</sub>; i

X je S ili O.

Ovaj izum također se po mogućnosti odnosi na spojeve opće formule I, gdje:

R1 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika;

R2 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika ili grupa  $(CH_2)_nOH$ , gdje n je cijeli broj od 1 do zaključno 4;

R3 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika, cikloalkilna grupa koja sadrži 3-6 atoma ugljika, arilna grupa koju se bira između fenila ili tienila, koja može biti nesupstituirana ili supstituirana s grupom koju se bira između halogena, hidroksila, metoksi,  $NH_2$  i  $CH_3$ ; i

X je S.

Među gore definiranim grupama osobito su poželjni sljedeći supstituenti:

Nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-6 atoma ugljika, po mogućnosti 1-4 atoma ugljika. Primjeri takvih grupa su, između ostalog, metil, etil, *n*-propil i izopropil, *tert*-butil, *n*-butil, *sec*-butil i izobutil.

Nerazgranata ili razgranata alkenilna grupa koja sadrži 2-6 atoma ugljika, po mogućnosti 2-4 atoma ugljika. Primjeri uključuju etiliden, propilen i butiliden.

Alkilcikloalkilnu grupu čini nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-6 atoma ugljika, osobito od 1-4 atoma ugljika i cikloalkilna grupa koja sadrži 3-6 atoma ugljika. Primjeri uključuju metilciklopropil, metilciklobutil i metilcikloheksil.

Cikloalkilna grupa sadrži 3-6 atoma ugljika. Primjeri su ciklopropil, ciklopentil i cikloheksil.

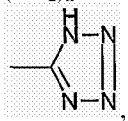
Arilna grupa je aromatska grupa koja sadrži 5-10 atoma ugljika. Primjeri takvih grupa su fenil, benzil, toлил i naftil. Ova arilna grupa može izborno biti prekinuta heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora. Izraz "prekinuta" znači da heteroatom može zamijeniti atom ugljika u prstenu. Primjeri takvih grupa koje sadrže heteroatom između ostalog su tienil i piridil.

Izraz alkilaril odgovara grupi koja sadrži alkilnu grupu i arilnu grupu kao što je definirano gore, vezanu na ostatak molekula preko alkilne grupe.

Izraz arilalkil odgovara grupi koja sadrži alkilnu grupu i arilnu grupu kao što je definirano gore, vezanu na ostatak molekula preko arilne grupe.

Gore definirane arilne, alkilarilne i arilalkilne grupe mogu biti nesupstituirane ili supstituirane na arilnoj grupi s 1, 2 ili 3 grupe koje se bira između:

halogena, hidroksila,  $NO$ ,  $NO_2$ , alkoksi koji sadrži od 1-4 atoma ugljika,  $(CH_2)_nNR_B R_C$ ,  $(CH_2)_nNC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_nOR_B$ ,  $(CH_2)_nHNSO_2R_B$ ,  $CO_2R_B$ ,  $CF_3$  i



gdje  $R_B$ ,  $R_C$  i n su definirani kao gore.

Halogen uključuje klor, brom, fluor i jod.

Niže navedeni spojevi ulaze među poželjne spojeve prema ovom izumu:

1-etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(4-bromfenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1,3-dimetil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(4-metoksifenil)-1,3-dimetil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

- 5-(4-bromfenil)-1,3-dimetil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-metil-5-naft-2-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5 5-(3-klortien-2-il)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- metil-3-(1-etil-3-metil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)propanoat;
- 1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 10 1-etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(4-klorfenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 15 5-(4-aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(4-fluorfenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(3-bromfenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 20 3-metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-izopropil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 25 (±)-1-etil-3-metil-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-(2-hidroksietil)-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 30 1-etil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(3-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 35 5-(2-aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(2-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 40 3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-metil-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on, izomer 1;
- 45 1-etil-3-metil-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on, izomer 2;
- 3-metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 1-etil-3-metil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 50 5-(3-aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 55 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 5-(4-aminofenil)-3-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(4-aminofenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 60 1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

- 5-(4-aminofenil)-3-metil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-metil-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoetil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1,5-dietil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-cikloheksil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-metil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- (±)-1-etil-3-metil-5-pirid-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-*tert*-butil-1-etil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(4-dictilaminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- N*-[4-(1-etil-3-metil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)fenil]acetamid;
- 4-(1-etil-3-metil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;
- 5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 4-(1-etil-3-izopropil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;
- 1-etil-3-izopropil-5-(4-pirolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(2,4-dimetoksifenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-*tert*-butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-izopropil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 4-(3-izopropil-8-okso-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;
- 3-izopropil-1-propil-5-(4-pirolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(2,4-dimetoksifenil)-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3,5-di-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 4-(3-*tert*-butil-1-etil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-pirolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-5-(2,4-dimetoksifenil)-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3,5-di-*tert*-butil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 4-(3-*tert*-butil-8-okso-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;
- 3-*tert*-butil-1-propil-5-(4-pirolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

- 3-*tert*-butil-5-(2,4-dimetoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 5 1-etil-3-metil-5-pirid-3-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-metil-5-pirid-2-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilcijanamid;
- 10 *N*-[4-(1-etil-3-metil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)fenil]-(fenilsulfonil)benzensulfonamid;
- (1-etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-il)metilamin;
- 15 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- 1-ciklopentil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 20 1-ciklopropilmetil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-ciklobutilmetil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 25 1-alil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-metil-5-(4-trifluormetilfenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-izopropil-5-(4-trifluormetilfenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 30 3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-trifluormetilfenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-izopropil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 35 3,5-di-*tert*-butil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 5-*tert*-butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 40 5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- (±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 45 (±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- (±)-3-*sec*-butil-5-fenil-1-propil-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- (±)-3-*sec*-butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 50 3-cikloheksil-1-etil-5-fenil-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-cikloheksil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 55 3-cikloheksil-5-fenil-1-propil-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-cikloheksil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-cikloheksilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 60 3-cikloheksilmetil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

- 3-cikloheksilmetil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-cikloheksilmetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5 etilni ester 1-etil-8-okso-5-fenil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-3-karboksilne kiseline;
- 5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- 10 1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- 1-etil-3-izopropil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 15 1-etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- 3-izopropil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 20 3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- 25 (±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- (±)-3-*sec*-butil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 30 1-etil-3-metil-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(3-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(2-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 35 1-etil-3-metil-5-(2,3,4-trimetoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3,5-difenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 40 1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(4-hidroksifenil)-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-hidroksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 45 5-(2,6-dimetoksifenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on; i
- 3-etoksimetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.
- 50 Među gore definiranim poželjnim spojevima poželjni su sljedeći spojevi:
- 1-etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(4-bromfenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 55 1-etil-3-metil-5-naft-2-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(3-klortien-2-il)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 60 metil-3-(1-etil-3-metil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)propanoat;

- 5-(4-klorfenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(4-aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5 1-etil-5-(4-fluorfenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(3-bromfenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 10 1-(2-hidroksietil)-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 15 1-etil-5-(3-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(2-aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(2-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 20 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 25 1-etil-3-metil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(3-aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 30 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 5-(4-aminofenil)-3-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 35 5-(4-aminofenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(4-aminofenil)-3-metil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 40 3-metil-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoretill)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-cikloheksil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 45 1-etil-3-metil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-*tert*-butil-1-etil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 50 5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 55 4-(1-etil-3-izopropil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;
- 5-(2,4-dimetoksifenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-*tert*-butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 60 3-izopropil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

- 4-(3-izopropil-8-okso-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;
- 5 5-(2,4-dimetoksifenil)-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3,5-di-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 10 4-(3-*tert*-butil-1-etil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;
- 3-*tert*-butil-5-(2,4-dimetoksifenil)-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3,5-di-*tert*-butil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 15 3-*tert*-butil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 4-(3-*tert*-butil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;
- 20 3-*tert*-butil-5-(2,4-dimetoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 1-etil-3-metil-5-pirid-3-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 25 1-etil-3-metil-5-pirid-2-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilcijanamid;
- 30 *N*-[4-(1-etil-3-metil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)fenil]-(fenilsulfonil)benzensulfonamid;
- 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- 35 1-ciklopropilmetil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-alil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 40 1-etil-3-metil-5-(4-trifluormetilfenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-izopropil-5-(4-trifluormetilfenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-trifluormetilfenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 45 3-izopropil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 3,5-di-*tert*-butil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 50 5-*tert*-butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 55 (±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- (±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 60 (±)-3-*sec*-butil-5-fenil-1-propil-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

(±)-3-*sec*-butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 3-cikloheksil-1-etil-5-fenil-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 5 3-cikloheksil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 3-cikloheksil-5-fenil-1-propil-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 3-cikloheksil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 10 3-cikloheksilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 3-cikloheksilmetil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 15 3-cikloheksilmetil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 3-cikloheksilmetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 etilni ester 1-etil-8-okso-5-fenil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-3-karboksilne kiseline;  
 20 5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;  
 1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;  
 25 1-etil-3-izopropil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 1-etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-*tion*;  
 1-etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;  
 30 3-izopropil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 35 3-*tert*-butil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;  
 (±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 40 (±)-3-*sec*-butil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 1-etil-3-metil-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 45 1-etil-5-(3-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 1-etil-5-(2-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 1-etil-3,5-difenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 50 1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 5-(4-hidroksifenil)-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 55 3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-hidroksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on; i  
 3-etoksimetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.  
 Među gore definiranim poželjnim spojevima poželjni su sljedeći spojevi:  
 60 1-etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-*tion*;

- 1-etil-5-(2-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5 3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 10 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 5-(4-aminofenil)-3-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(4-aminofenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 15 1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-cikloheksil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 20 1-etil-3-metil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-*tert*-butil-1-etil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 25 5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 30 4-(1-etil-3-izopropil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;
- 5-(2,4-dimetoksifenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-*tert*-butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 35 3-izopropil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 4-(3-izopropil-8-okso-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;
- 40 5-(2,4-dimetoksifenil)-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3,5-di-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 45 4-(3-*tert*-butil-1-etil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;
- 3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 50 1-etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilcijanamid;
- 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- 55 1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- (±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 60 (±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

(±)-3-*sec*-butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-cikloheksil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5 3-cikloheksil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-cikloheksilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

10 5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

1-etil-3-izopropil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

15 1-etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

3-izopropil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

20 3-*tert*-butil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

(±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

25 1-etil-3-metil-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(3-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(2-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

30 1-etil-3,5-difenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

35 5-(4-hidroksifenil)-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-hidroksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on; i

3-etoksimetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.

40 Među gore definiranim poželjnim spojevima poželjni su sljedeći spojevi:

1-etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

45 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

50 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

5-(4-aminofenil)-3-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

55 5-(4-aminofenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

60 1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

4-(1-etil-3-izopropil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;  
 5-*tert*-butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 4-(3-izopropil-8-okso-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;  
 3,5-di-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 3-*tert*-butil-1-etil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 4-(3-*tert*-butil-1-etil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;  
 3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;  
 1-etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilcijanamid;  
 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;  
 3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;  
 1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;  
 (±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 (±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 (±)-3-*sec*-butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 3-cikloheksil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 3-cikloheksil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 3-cikloheksilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;  
 1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;  
 1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 5-(4-hidroksifenil)-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on; i  
 3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-hidroksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.  
 Među gore definiranim poželjnim spojevima poželjni su sljedeći spojevi:  
 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;  
 5-(4-aminofenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 4-(1-etil-3-izopropil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;  
 5-*tert*-butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

4-(3-izopropil-8-okso-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

3-*tert*-butil-1-etil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5 3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

(±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

(±)-3-*sec*-butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

10

3-cikloheksil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

15 1-etil-5-(2-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-hidroksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on; i

1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid.

20

### Derivati spojeva prema ovom izumu

Spojevi koje se upotrebljava u ovom izumu uključuju solvate, hidrate, farmaceutski prihvatljive soli i polimorfne oblike (različite kristalne strukture) spojeva prema ovom izumu, koje se naziva njihovim farmaceutski prihvatljivim derivatima.

25

Farmaceutski prihvatljive soli uključuju primjerice: acetatne, benzensulfonatne, benzoatne, bikarbonatne, bitartaratne, bromidne, kalcij-acetatne, kamsilatne, karbonatne, kloridne, citratne, dihidrokloridne, edetatne, edisilatne, estolatne, esilatne, fumaratne, gluceptatne, glukonatne, glutamatne, glikolilarsanilatne, heksilrezorcinatne, hidrabaminske, hidrobromidne, hidrokloridne, hidroksinaftoatne, jodidne, izetionatne, laktatne, laktobionatne, malatne, maleatne, mandelatne, mesilatne, metil-bromidne, metil-nitratne, metil-sulfatne, mukatne, napsilatne, nitratne, pamoatne (embonatne), pantotenate, fosfatne/difosfatne, poligalakturonatne, salicilatne, stearatne, subacetatne, sukcinatne, sulfatne, tanatne, tartaratne, teoklatne, trietijodidne, benzatinske, klorprokainske, kolinske, dietanolaminske, etilendiaminske, megluminske, prokainske, aluminijske, kalcijске, litijske, magnezijske, kalijске, natrijske i cinkove (vidjeti također S.M. Berge i sur.: "*Pharmaceutical Salts*", *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19, (1997.), čiji je sadržaj uključen u ovaj izum kao referenca).

30

35

Također je predviđena i upotreba predlijeka spojeva prema ovom izumu, (vidjeti osobito Bundgaard i sur.: *Acta Pharm. Suec.*, 24, 233-246, (1987.)).

40

Također su predviđene i smjese spojeva.

### Farmaceutske formulacije spojeva prema ovom izumu

Spojeve prema ovom izumu primjenjuje se u obliku pripravaka koji odgovaraju prirodi i težini poremećaja kojeg treba liječiti. Dnevna doza ovog proizvoda za čovjeka je obično između 2 mg i 1 g, koju se može apsorbirati tijekom jednog ili više unašanja. Ove pripravke pripravlja se postupcima poznatim stručnjacima u ovom području tehnike i obično sadrže 0,5-60 %, težinski, aktivnog sastojka (spoj formule I), te 40-99,5 %, težinski, farmaceutski prihvatljivog vehikuluma. Prema tome, pripravke prema ovom izumu pripravlja se u oblicima kompatibilnim sa željenim načinom primjene. Kao primjer može se predvidjeti sljedeće farmaceutske oblike, iako niže iznijeti spisak nije ograničavajući:

45

50

#### 1) Oblici za oralnu primjenu:

Tablete, kutijice, vrećice praška za oralne suspenzije, želatinske kapsule, želučanootporne želatinske kapsule, oblici s produljenim otpuštanjem, emulzije, kapsule s oblogom od HPMR ili želatinske kapsule, liofilizati koji se tope pod jezikom, oralne otopine, suspenzije i vrećice praška za oralne otopine.

55

Prašci, tablete, kutijice ili inkapsulirani oblici po mogućnosti sadrže 5-70 % aktivnog sastojka. Pogodne podloge su, primjerice, magnezij-karbonat, magnezij-stearat, talk, laktoza, šećer, pektin, dekstrin, škrob, tragakant-guma, metilceluloza, natrij-karbonsimetilceluloza, vosak niskog tališta, kakao-maslac i slično.

60

Tablete, praške, kutijice i kapsule može se upotrijebiti kao jedinicu doziranja prilikom oralne primjene.

U prašcima podloga je fino usitnjena krutina, pomiješana s fino usitnjenim spojem opće formule I.

- 5 U tabletama je aktivni spoj pomiješan, u pogodnoj količini, s podlogom koja posjeduje tražena vezivna svojstva, a smjesu se zatim tabletira u traženi oblik i veličinu.

- 10 Vodene oralne otopine može se pripremiti otapanjem aktivnog sastojka i dodavanjem, po potrebi, bojila, pojačivača aroma, aroma, stabilizatora, ugušćivača itd. Kao primjer, aktivni sastojak može se dispergirati u obliku fino usitnjenog praška u vodi, s viskoznom materijalom, poput sintetskih guma, smola, metilceluloze, natrij-karboksimetilceluloze i drugih sredstava za suspendiranje poznatih u farmaceutskoj tehnici.

## 2) Oblici za parenteralnu primjenu:

### 15 Intravenski:

- Vodene otopine, otopine u vodi/suotapalu, otopine uz upotrebu jednog ili više solubilizirajućih sredstava, koloidne suspenzije, emulzije, suspenzije nanočestica, koje se može upotrijebiti za injiciranje oblika s produljenim otpuštanjem, dispergiranih oblika i liposoma.

- 20 Kao primjere tekućih pripravaka pogodnih za parenteralnu primjenu može se navesti sterilne vodene i/ili propilenglikolske otopine aktivnog sastojka. Tekuće pripravke također se može formulirati u obliku vodenih otopina polietilenglikola.

### 25 Supkutano/intramuskularno:

- Osim oblika koje se može upotrijebiti intravenski, koje se također može upotrijebiti supkutano i intramuskularno, također se može upotrijebiti i druge tipove oblika, poput suspenzija, dispergiranih oblika, gelova za produljeno otpuštanje i usadaka za produljeno otpuštanje.

### 30 3) Oblici za topikalnu primjenu:

- Među najuobičajenijim topikalnim oblicima su kreme, gelovi (vodene faze gelirane s polimerima), flasteri, koji su oblozi koji izravno prijanjanju uz kožu i koje se može upotrijebiti za liječenje dermatosa bez perkutane penetracije aktivne tvari, sprejevi, emulzije i otopine.

### 4) Oblici za pulmonarnu primjenu:

- U ovoj kategoriji odlikuju se oblici poput otopina za aerosole, prašaka za inhalatore i drugih pogodnih oblika.

### 5) Oblici za nazalnu primjenu:

Ovi se osobito odnose na otopine ili suspenzije za kapi.

### 45 6) Oblici za rektalnu primjenu:

Između ostalog, odabrat će se supozitorije i gelove.

- 50 Prilikom pripremljanja supozitorija u prvom koraku se rastopi vosak niskog tališta, poput smjese glicerida masnih kiselina i kakao-maslaca, zatim se u tome dispergira aktivni sastojak, primjerice mehaničkim miješanjem. Rastaljenu homogenu smjesu se zatim prebaci u kalupe odgovarajućeg oblika, te ostavi neka se ohladi i skrutne.

- Također se može predvidjeti upotreba oblika koji omogućuju primjenu otopina za oko ili omogućuju primjenu aktivnog sastojka u rodnici.

- 55 Sljedeća značajna kategorija farmaceutskog oblika kojeg se može upotrijebiti u izvedbi ovog izuma odnosi se na oblike za poboljšavanje topivosti aktivnog sastojka. Kao primjer može se predvidjeti upotrebu vodenih otopina ciklodekstrina, preciznije oblika koji sadrže hidroksipropil-beta-ciklodekstrin. Detaljni pregled ovog tipa farmaceutskog oblika navodi se u članku objavljenom u *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 85 (11), 1142-1169, (1996.), koji je uključen u predmetnu patentnu prijavu kao referenca.

Razni gore preporučeni farmaceutski oblici detaljno su opisani u knjizi A. Lehir: "*Pharmacie galénique* [Farmaceutska farmacija]", (izdavač Masson, 6. izdanje, (1992.)), koja je uključena u predmetnu patentnu prijavu kao referenca.

#### **Sinteza spojeva prema ovom izumu**

5

Predmet ovog izuma također je postupak dobivanja spojeva prema ovom izumu, kao što je prikazano u reakcijskim shemama, niže. Polazni materijali su dostupni na tržištu ili ih se može sintetizirati standardnim postupcima.

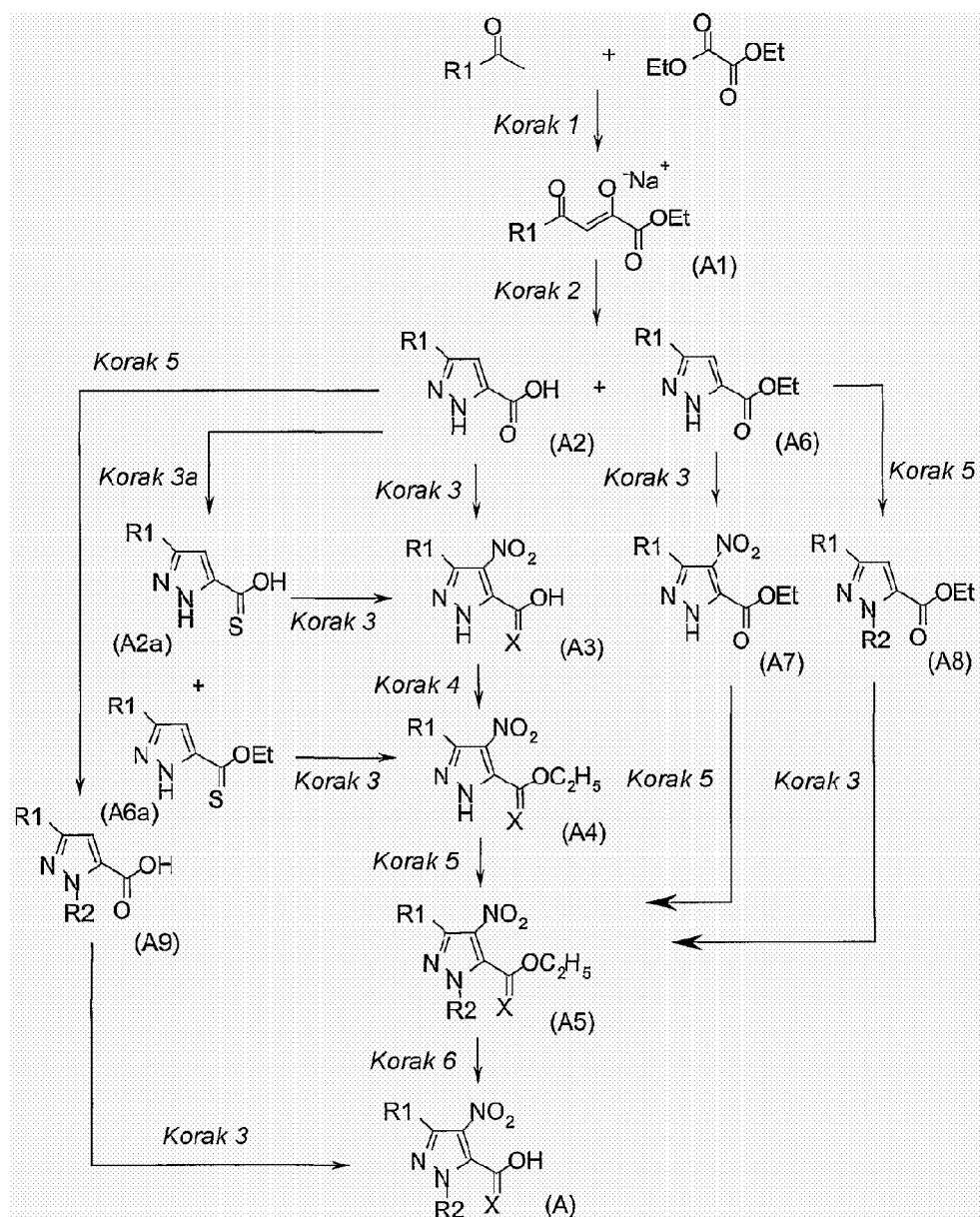
#### **Reakcijska shema 1**

10

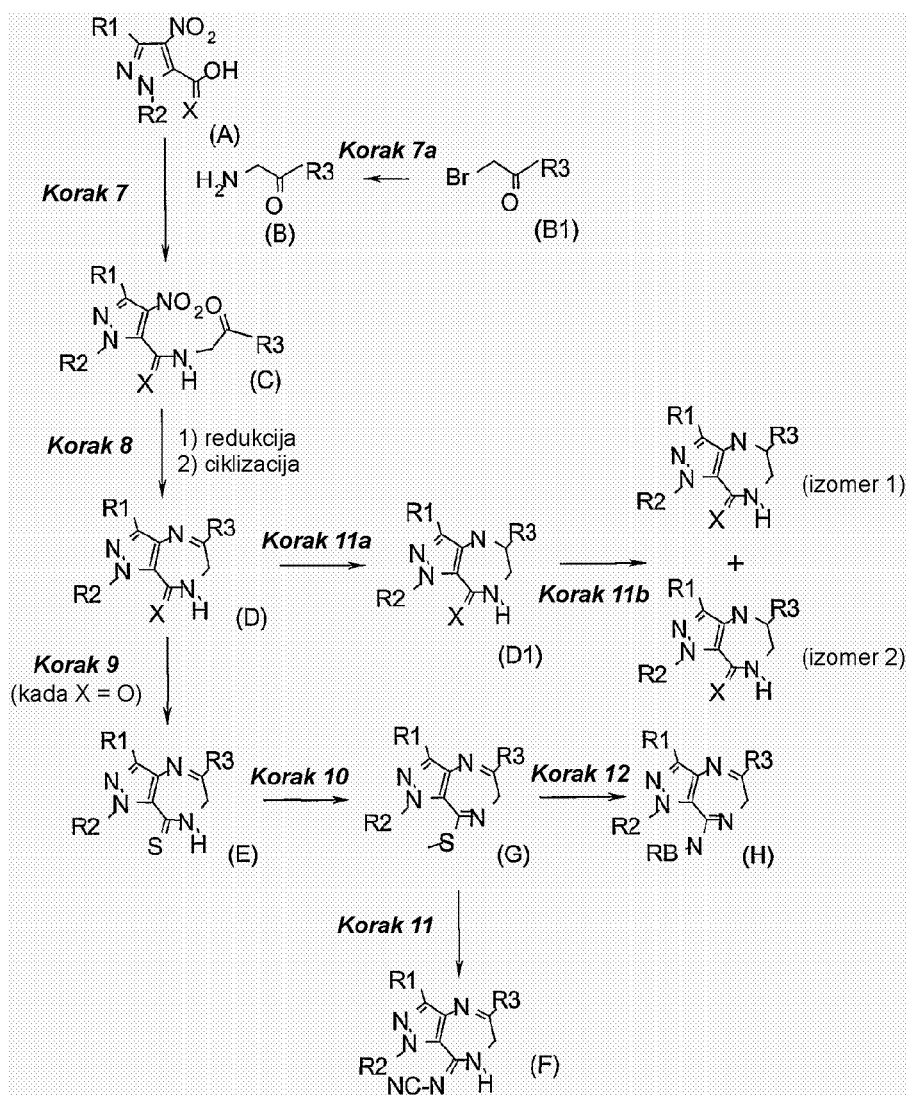
U opisu koji slijedi svaki od koraka u ovoj reakcijskoj shemi je opisan uopćeno. Ovaj postupak i njegovi različiti koraci prikazani su u Primjeru 1. Ukoliko se izvjesni korak može provesti prema različitim postupcima (ovisno o razmatranim spojevima), bit će opisan (M1, M2, ...) i identificiran u odnosu na referencu iz literature. Polazne materijale bira se na odgovarajući način (ako je moguće da se reaktivne funkcionalne grupe, ukoliko ih ima, zaštiti na konvencionalan način).

15

## Reakcijska shema 1



## Reakcijska shema 1, nastavak

5 Korak 1:

R1-metilketon, gdje R1 je jedan od supstituenata spoja opće formule I, reagira s dietil-oksalatom u prisustvu natrija, kako bi se dobilo spoj opće formule A1.

10 Korak 2:

Zatim se provodi ciklizacija spoja A1, primjerice s hidrazin-sulfatom u prisustvu kalij-hidroksida, kako bi se dobilo smjesu pirazola (A2) i pirazola (A6), od kojih svaki sadrži supstituent R1. Ova dva međuprodukta može se razdvojiti i naknadno izracgirati.

15 Korak 3a:

Korak 3a je alternativni korak niže opisanom koraku 9. On omogućuje uvođenje atoma sumpora na položaj supstituenta X od samih početnih koraka ove sinteze, reakcijom A2 ili A6 s pogodnim reagensom, primjerice Lawessonovim reagensom, kako bi se dobilo spoj formule A2a ili A6a, gdje je X je O ili S, a R1 je definiran kao gore.

20 Korak 3:

Korak 3 uglavnom se sastoji u nitriranju pirazolske jezgre. Ovo nitriranje se provodi na spojevima A2, A2a, A6, A6a, A8 ili A9, a može se provesti prema 3 postupka opisana u literaturi:

- upotrebom  $\text{NaNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  (postupak M1), vidjeti Primjer 1; *Aust. J. Chem.*, 47, 1009-1021, (1994.);
- upotrebom  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  (postupak M2); ili
- upotrebom  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  (postupak M3), *J. Org. Chem.*, 46, 3056-3060, (1981.);

5 kako bi se dobilo spoj formule A, A3, A4, A5 ili A7, gdje je X je O ili S.

#### Korak 4:

10 U ovom koraku spoj A3 se esterificira. To se može provesti reakcijom spoja A3 s etanolom u kiseloj mediju. Tako se dobije spoj A4, gdje X je O ili S, a R1 je definiran kao gore.

#### Korak 5:

15 Pirazole A2, A4, A6 i A7 se alkilira prema različitim postupcima:

- reakcijom s dimetil-sulfatom (kako bi se dobilo derivate gdje  $\text{R}_2 = \text{etil}$ ), (postupak M4), *J. Med. Chem.*, 16, 12, 1346-1354, (1973.);
- reakcijom sa spojem tipa R2-hal, gdje R2 je definiran kao za spoj opće formule I, a hal je halogen (postupak M5).

20 Dobije se spoj formule A5, A8 ili A9, gdje X je O ili S.

#### Korak 6:

25 U ovom koraku hidrolizira se esterska funkcionalna grupa ( $\text{X} = \text{O}$ ) ili tioesterska funkcionalna grupa ( $\text{X} = \text{S}$ ); primjerice reakcijom spoja A5 s natrij-hidroksidom. Tako se dobije spoj A, gdje X je O ili S, a R1 i R2 su definirani kao gore.

#### Korak 7:

30 U ovom koraku spoj A reagira sa spojem B opće formule



35 gdje R3 je jedan od supstituenata spoja opće formule I. Po mogućnosti se upotrebljava hidroklorid spoja B. Kada isti nije dostupan na tržištu, ovaj produkt (B) se sintetizira u jednom koraku (korak 7a), počevši od spoja (B1), dostupnog na tržištu ili je opisanog u literaturi. Nukleofilnu supstituciju broma s primarnom aminskom funkcionalnom grupom postiže se prema različitim postupcima:

- postupkom po Delepineu (postupak M6), *J. Heterocyclic Chem.*, 24, 297-301, (1987.);
- postupkom preko sinteze bisformamida (postupak M7), *Tetrahedron Lett.*, 30, 39, 5285-5286, (1989.); *Synthesis*, 122-124, (1990.).

Spoj C, gdje X je O ili S, dobiva se prema različitim postupcima kondenzacije (korak 7):

- postupkom kondenzacije s N-hidroksisukcinimidom i dicikloheksilkarbodiimidom (postupak M8, vidjeti Primjer 1);
- postupkom kondenzacije na krutoj podlozi (postupak M9): spoj A (1 ekviv.) reagira s N-cikloheksilkarbodiimidom i N'-metilpolistirenom HL (2 ekviv.) u diklormetanu. Nakon 30 minuta miješanja dodaje se spoj B (1 ekviv.) i trietilamin (1 ekviv.). Nakon 24 sata na sobnoj temperaturi doda se metil-izocijanat-polistiren HL. Nakon 2 sata reakcijski medij se filtrira, a filtrat koncentrira kako bi se dobilo spoj C, gdje X je O ili S;
- postupkom kondenzacije s EDCI, tj. 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilkarbodiimid-hidrokloridom, i HOBt (1-hidroksibenzotriazolom) (postupak M10): spoj B, uz miješanje, reagira sa spojem A, u ekvimolaroj količini, u diklormetanu u prisustvu 1 ekvivalenta trietilamina, jednog ekvivalenta 1-hidroksibenzotriazola i jednog ekvivalenta 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimid-hidroklorida. Nakon 24 sata na sobnoj temperaturi reakcijski medij se ispere vodom; organsku fazu se osuši i otpari do suhog kako bi se dobilo spoj formule C, gdje X je O ili S, a R1 i R2 su definirani kao gore.

#### Korak 8:

U ovom koraku spoj C se ciklizira prema različitim postupcima, kako bi se dobilo spoj D, gdje X je O ili S, a R1 i R2 su definirani kao gore:

- upotrebom Fe/HCl (postupak 11) (vidjeti Primjer 1);
- 5 – upotrebom  $\text{SnCl}_2$  (postupak 12): amid tipa C otopi se u etanolu s 5 ekvivalenata kositar-klorid dihidrata. Reakcijski medij refluksira se 4 sata. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu doda se demineralizirana voda, a kada se ohladi, otopinu se 30 % natrij-hidroksidom dovede do bazičnog pH. Nakon ekstrekcije s  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i sušenja reakcijsku smjesu se otpari do suhog, kako bi se dobilo spoj tipa D, koji se, po potrebi, pročisti na silicij-dioksidu ili kristalizacijom.

#### 10 Korak 9:

Korak 9 upotrebljava se kada se želi dobiti spoj formule I, gdje X je S, ako u spoju D X je O. Spojeve ovog tipa dobiva se reakcijom spoja D, gdje X je O, s pogodnim reagensom, što omogućuje provedbu njegove tionacije. Kao primjer može se upotrijebiti Lawessonov reagens. Tako se dobije spoj formule E, gdje X je S.

#### 15 Koraci 10 i 11:

Korake 10 i 11 upotrebljava se kada se želi dobiti spoj formule I, gdje X je N-CN. Spojeve ovog tipa dobiva se prema različitim postupcima:

- 20 – postupak M13: reakcijom spoja E s natrij-hidridom, zatim s jodmetanom, kako bi se dobilo spoj (G). Ovaj spoj se zatim dovede u dodir s cijanamidom i trietilaminom kako bi se dobilo spoj tipa (F); *Heterocycles*, 36, 777-783, (1993.);
- postupak M14:  $\text{Ph}_3\text{PSnN}=\text{C}=\text{NSnPPH}_3$  u etanolu; *J. Med. Chem.*, 35, 12, 2327-2340, (1992.);
- postupak M15: fosforil-klorid, cijanamid i trietilamin; *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 12, 2475-2482, (1994.);
- 25 – postupak M16: cijanamid, trietilamid, živa-acetat i acetonitril; *Can. J. Chem.*, 63, 3089-3101, (1985.).

#### Koraci 11a i 11b:

30 Korak 11a omogućuje redukciju iminske funkcionalne grupe spoja D reakcijom s reducensom, primjerice s  $\text{NaBH}_4$  u smjesi polarnih otapala, primjerice smjesi metanol/voda u prisustvu paladija na drvenom ugljenu, kako bi se dobilo racemat D1, gdje X je O ili S, a R1, R2 i R3 su definirani kao gore, dok sljedeći korak (11b) odgovara razdvajanju enantiomera (izomera 1 i izomera 2), primjerice HPLC-om na kiralnom stupcu Diacel OD-H (250 mm  $\times$  4,6 mm, 5  $\mu\text{m}$ , protok 1 ml u minuti, 80/20 heptan/izopropanol).

Ove korake 11a i 11b također se primenjuje u slučaju spoja formule D, gdje X je N-CN ili N-R<sub>B</sub>.

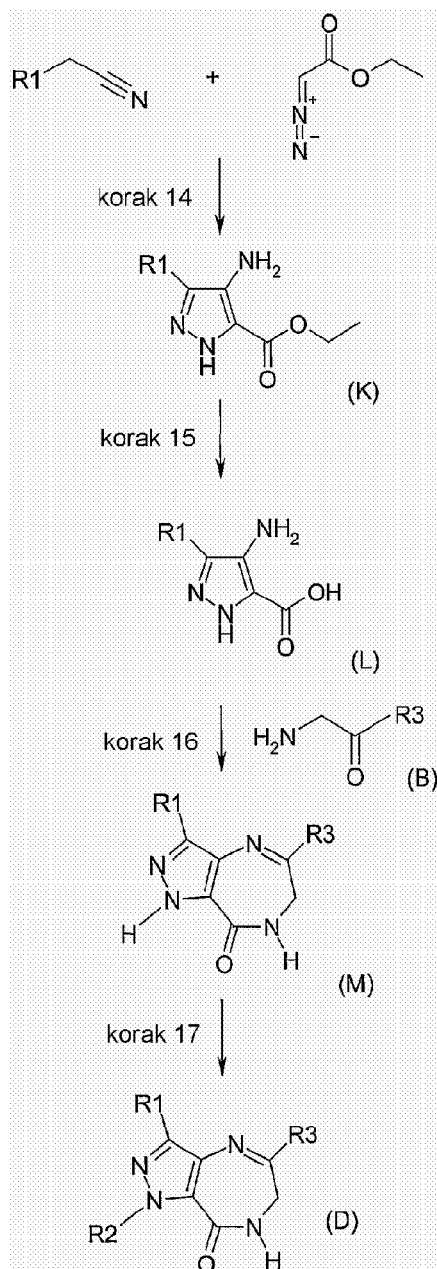
#### 35 Koraci 10 i 12:

Korake 10 i 12 upotrebljava se u dobivanju spojeva tipa H. Korak 10 omogućuje dobivanje derivata G, a korak 12 dovodi do uvođenja grupe N-RB, Prema postupku prema literaturi: *J. Med. Chem.*, 42, 2909-2919, (1999.).

#### 40 **Reakcijska shema 2:**

Ova reakcijska shema rezultira sintezom derivata D, gdje X je O, s R1 = aril, koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora, a R2 i R3 su definirani kao gore. Ovaj postupak ilustrira Primjer 4.

## Reakcijska shema 2

Korak 14:

5

Sintezu pirazola provodi se pod uvjetima opisanim u *Farmaco Ed. Sci.*, 39, 618-636, (1984.).

Korak 15:

- 10 U ovom koraku hidrolizira se esterska funkcionalna grupa spoja K, primjerice reakcijom spoja K s natrij-hidroksidom. Tako se dobiva spoj L.

Korak 16:

- 15 Ovaj korak vodi dobivanju derivata M, nakon kondenzacije sa spojem B i ciklizacije.

Korak 17:

- 20 Ovaj korak omogućuje dobivanje spoja D, gdje X = O, a R1 = aril, koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora, a R2 i R3 su definirani kao gore.

Spoj M alkilira se reakcijom sa spojem tipa R2-hal, gdje R2 je definiran kao za spoj opće formule I, a hal je halogen. Tako se dobiva spoj D.

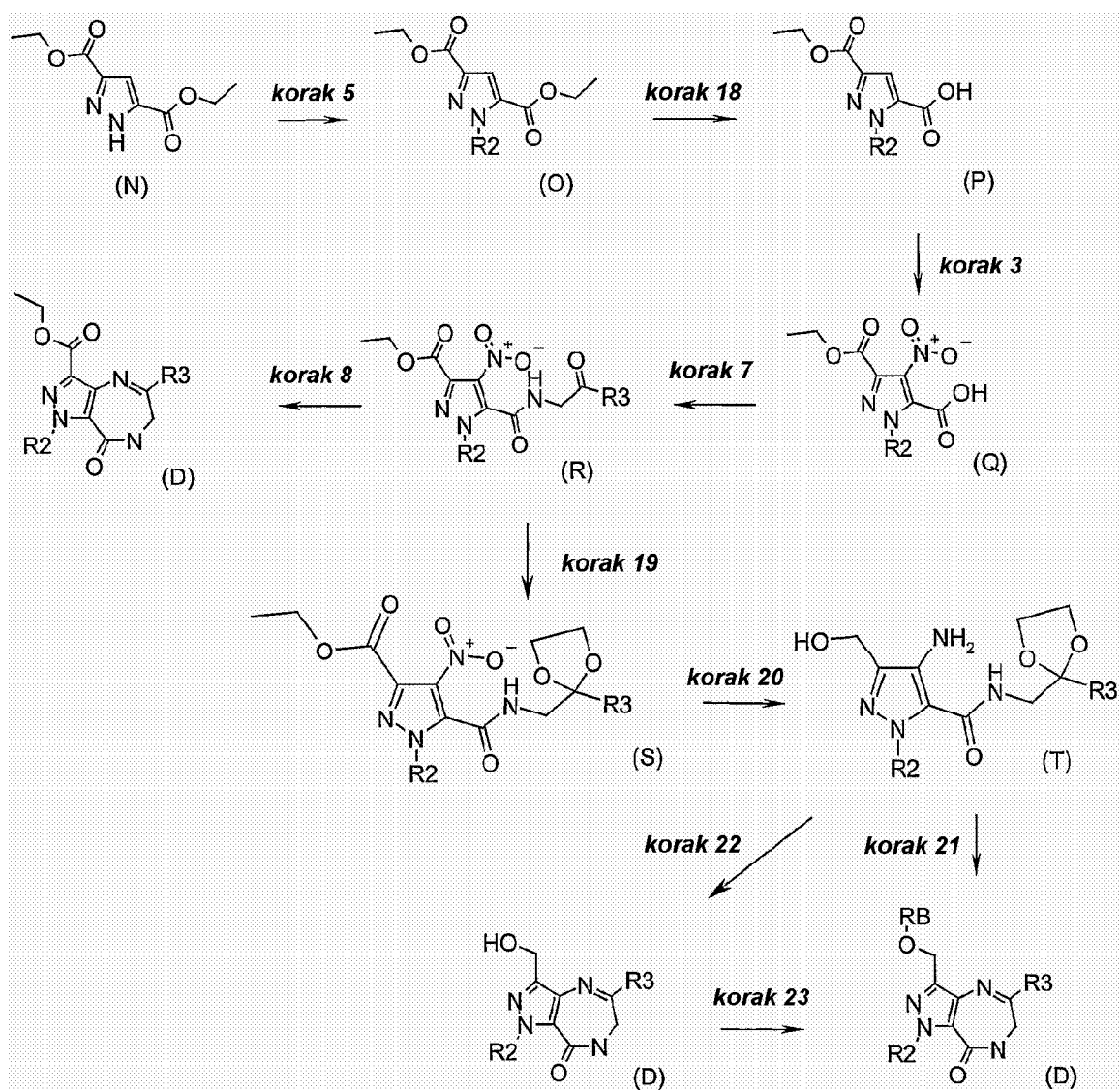
### 5 Reakcijska shema 3

Ova shema opisuje sintezu spojeva D, gdje  $R_1 = (CH_2)_nOR_B$  ili  $(CH_2)_nCOOR_B$ . Ove molekule mogu, standardnim reakcijama iz organske kemije, dovesti do dobivanja spoja D, gdje  $R_1 = (CH_2)_nC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_nOC(O)R_A$ ,  $(CH_2)_nSR_B$ ,  $(CH_2)_nNR_BR_C$ ,  $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$ ,  $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$  ili  $(CH_2)_nZ$ , gdje n,  $R_A$ ,  $R_B$ ,  $R_C$  i Z su definirani kao gore.

Koraci 3, 5 i 7 uopćeno su opisani gore.

Koraci 5, 18, 3, 7 i 8 su prikazani u Primjeru 5, a koraci 19, 20 i 21 u Primjeru 97.

### 15 Reakcijska shema 3



#### Korak 22:

Ovaj korak ciklizacije provodi se u kiselom mediju, primjerice u 5 % HCl, u neprotonskom otapalu poput tetrahidrofurana, kako bi se dobilo hidroksi derivat D, gdje  $R_1 = CH_2OH$ .

Korak 23:

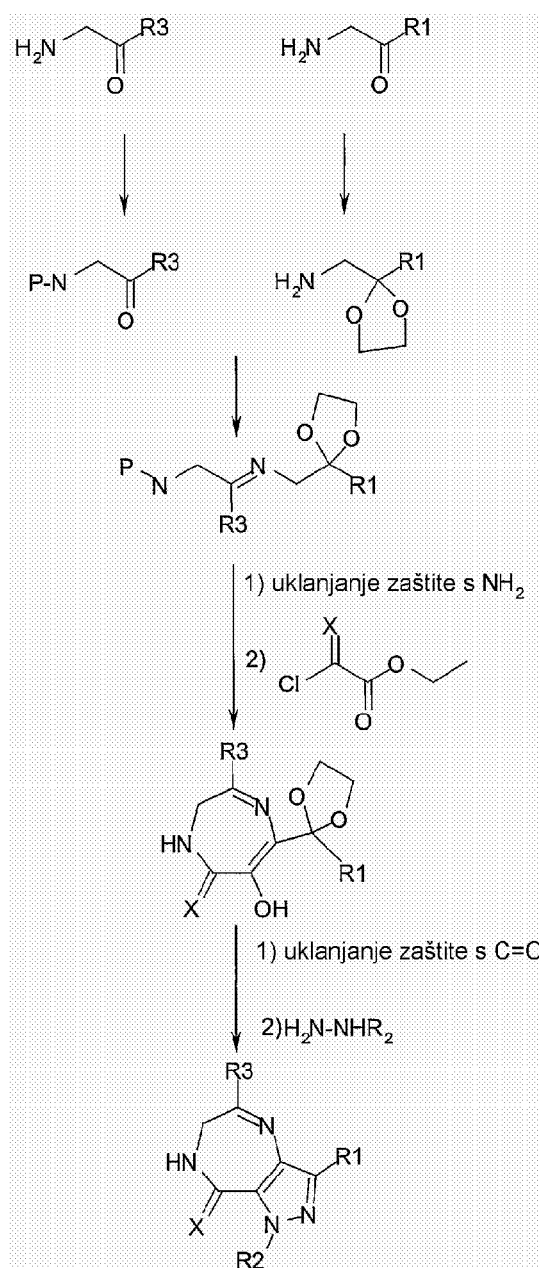
Ovaj korak rezultira sintezom različitih derivata D ( $R_1 = OR_B$ ), uz upotrebu, primjerice, spoja tipa  $R_B$ -hal, gdje  $R_B$  je definiran kao gore, a hal je halogen.

Korak 21:

Ovaj korak ograničen je na upotrebu hidroksiliranih otapala, poput MeOH i EtOH, u koraku ciklizacije spoja T, a također omogućuje sintezu spojeva D, gdje  $R_1 = OR_B$ .

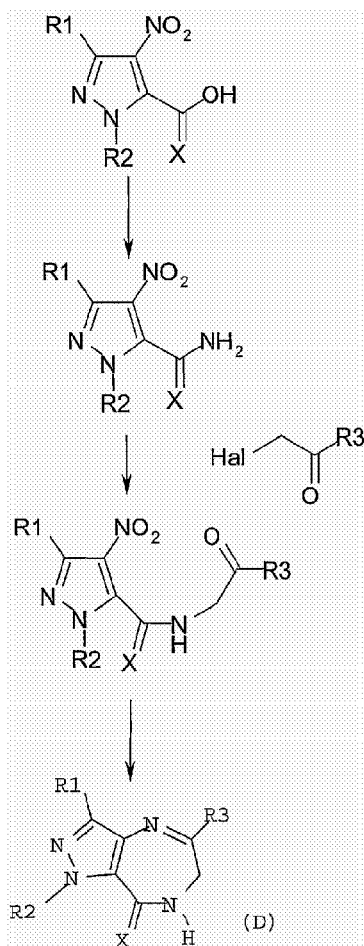
**Reakcijska shema 4**

Ovo je alternativni postupak sinteze spojeva opće formule I, gdje X je O ili S, a  $R_1$ ,  $R_2$  i  $R_3$  su definirani kao gore. Ovaj alternativni postupak ilustrira shema niže.

**Reakcijska shema 4**

**Reakcijska shema 5**

Ovo je još jedan postupak sinteze spojeva opće formule I, gdje X je O ili S. Ovaj postupak je sažeto ilustriran u shemi danoj niže. Detaljniji opis ove sinteze prikazan je u US Patentu, objavljenom pod brojem 5,272,147, čiji je predmet uključen u predmetnu patentnu prijavu kao referenca.

**Reakcijska shema 5****PRIMJERI****Primjer 1:**

1-Etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = izopropil; R2 = etil; R3 = fenil)

**Korak 1:**

U 40 ml bezvodnog etanola pod dušikom se u obrocima otopi 0,37 g (0,0138 mmol) natrija na sobnoj temperaturi. Doda se 1,86 ml (13,6 mmol) dietil-oksalata u 10 ml bezvodnog etanola. Doda se 1,47 ml (13,6 mmol) izopropil-metil-ketona. Reakcijsku smjesu pusti se neka se miješa preko noći na sobnoj temperaturi, a zatim otpari do suhog. Dobiveni produkt izdvoji se u obliku narančastog praha (spoj A1): m = 3,1 g (100 %).

MS (ES+), m/z = 185;

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton 90/10) = 0,91.

**Korak 2:**

U 7,5 ml vode otopi se 0,98 g (14,8 mmol) kalij-hidroksida, zatim se reakcijski medij ohladi do 0 °C. U obrocima se doda 3,1 g (14,8 mmol) spoja A (vidjeti Shemu 1), te se smjesu 30 minuta miješa na 0 °C. Doda se 1,94 g (14,8 mmol)

hidrazin-sulfata, zatim se smjesu 45 minuta miješa na 0 °C. Nakon filtriranja talog se ispere malom količinom vode, zatim osuši kako bi se dobilo 0,93 g (13 %) bijelog praha (spoj A2).

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 1,2 ppm (6H, d); 2,95 ppm (1H, m); 6,45 ppm (1H, s); 12,3 ppm (1H, m).

#### Korak 3:

Upotrebljava se postupak M1. U tikvicu s okruglim dnom doda se 100 ml koncentrirane H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tikvicu se ohladi do 0 °C, te se doda 10,09 g (0,065 mol) spoja A2 (0,065 mol) (vidjeti Shemu 1), zatim se doda 16,5 g (0,195 mol) NaNO<sub>3</sub>. Smjesu se zagrije do sobne temperature, zatim miješa 24 sata. Reakcijski medij se pažljivo prebaci u 200 ml ledeno hladne vode, uz hlađenje tikvice po potrebi, te miješa 30 minuta. Talog se ofiltrira i ispere vodom. Nakon sušenja dobije se 4,25 g (33 %) bijelog praha (spoj A3).

MS (ES–) m/z = 198;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 1,3 ppm (6H, d); 3,5 ppm (1H, m); 13,9 (2H, m).

#### Korak 4:

Smjesu 4,25 g spoja A3 (0,021 mol), 24 ml etanola i 2,3 ml koncentrirane H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> refluksira se 4,5 sata u tikvici s okruglim dnom. Reakcijski medij se otpari, te prebaci u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i ispere vodom; nakon sušenja preko MgSO<sub>4</sub>, organsku fazu se filtrira, te koncentrira kako bi se dobilo 4 g (83 %) praha (spoj A4).

MS (ES+), m/z = 228;

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) = 0,52.

#### Korak 5:

Upotrebljava se postupak M5. U struji dušika doda se 2,77 g (0,02 mol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> u otopinu 4 g (0,02 mol) spoja A4 u 40 ml bezvodnog DMF-a, nakon čega slijedi dodavanje 1,76 ml (0,022 mol) jodetana. Reakcijski medij se 16,5 sati grije na 60 °C. Nakon filtriranja filtrat se prebaci u dietil-eter (100 ml), te se ovu organsku fazu ispere vodom, osuši preko MgSO<sub>4</sub>, filtrira i koncentrira kako bi se dobilo 4 g uljastog spoja.

Ovaj sirovi produkt pročisti se *flash*-kromatografijom na stupcu sa silicij-dioksidom, uz upotrebu sljedećeg elucijskog gradijenta: od 50/50 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heptana do 80/20 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heptana, kako bi se dobilo 2,92 g (57 %) žutog ulja (spoja A5).

MS (ES+), m/z = 256;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,3 ppm (6H, d); 1,35 ppm (3H, t); 1,45 ppm (3H, t); 3,45 ppm (1H, m); 4,2 ppm (2H, q); 4,45 ppm (2H, q).

#### Korak 6:

U 15 ml metanola u tikvici s okruglim dnom doda se 2,92 g (0,011 mol) spoja A5 (vidjeti Shemu 1), a nakon toga slijedi dodavanje otopine 0,68 g (0,0165 mol) natrij-hidroksida u 15 ml vode. Smjesu se 3 sata miješa na sobnoj temperaturi. Nakon otparavanja metanola ostatak se prebaci u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, doda jednaki volumen vode, te se dobivenu smjesu zakiseli (uz miješanje) koncentriranom HCl (36 %). Nakon što se faze razdvoje i ustale organsku fazu se osuši preko Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, te koncentrira kako bi se dobilo 2,3 g bijelog praha (92 %) (Spoj A).

MS (ES–), m/z = 226;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 1,2 ppm (6H, d); 1,35 ppm (3H, t); 3,35 ppm (1H, m); 4,15 ppm (2H, q).

#### Korak 7:

Upotrebljava se postupak M8. U smjesi 25,7 ml THF-a i 1,4 ml DMF-a otopi se 1 g (4 mmol) spoja A (vidjeti Shemu 1), nakon čega slijedi dodavanje, pod dušikom, 0,51 g (4 mmol) *N*-hidroksisukcinimida. Reakcijski medij ohladi se do 0 °C, te se u obrocima dodaje 0,91 g (4 mmol) dicikloheksilkarbodiimida. Smjesu se preko noći miješa na sobnoj temperaturi. Nastali talog se ofiltrira, a filtrat otpari do suhog. Ostatak se prebaci u 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, te se pod dušikom doda 0,75 g (4 mmol) 2-aminoacetofenon-hidroklorida, a reakcijski medij ohladi do 0 °C, te se doda 0,61 ml (4 mmol) trietilamina, a smjesu 3 sata miješa na sobnoj temperaturi. Reakcijsku smjesu prebaci se u vodu uz miješanje. Nakon ekstreakcije diklormetanom, pranja vodom i sušenja preko Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, organsku fazu se otpari do suhog kako bi se dobilo 1,3 g (86 %) bijelog praha (spoj C).

MS (ES+),  $m/z$  = 345;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1,35 ppm (6H, d); 1,5 ppm (3H, q); 3,55 ppm (1H, m); 4,3 ppm (2H, q); 5 ppm (2H, d); 7,5 ppm (2H, t); 7,65 ppm (1H, d); 7,7 ppm (1H, m); 8 ppm (2H, d).

5 Korak 8:

Upotrebljava se postupak M11. U smjesu 30 ml etanola i 7 ml vode u tikvici s okruglim dnom doda se 1,3 g (3,7 mmol) spoja C (vidjeti Shemu 1), te se doda 2,2 g (3,9 mmol) željeza i 0,5 ml konc. HCl (36 %). Reakcijski medij refluksira se 1 sat i 15 minuta. Željezo se ofiltrira. Filtrat se koncentrira do suhog, a ostatak prebaci u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i 2 × ispere sa 70 ml vode, a zatim zasićenom otopinom NaCl; organsku fazu osuši se preko  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrira i koncentrira kako bi se dobilo amorfni crveni prah ( $m$  = 0,9 g).

Ovaj sirovi produkt pročisti se *flash*-kromatografijom uz upotrebu sljedećeg elucijskog gradijenta: 98/2  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetona do 90/10  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetona.

15 Crveni prah dobiven nakon otparavanja prebaci se u minimalnu količinu dietil-etera, te filtrira. Nakon sušenja izdvoji se 0,35 g (32 %) praha bež boje (spoj D).

MS (ES+),  $m/z$  = 297;

20 Talište = 157,2 °C;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1,4 ppm (6H, d); 1,5 ppm (3H, t); 3,35 ppm (1H, m); 4,1 ppm (2H, d); 4,55 ppm (2H, q); 6,25 ppm (1H, m); 7,45 ppm (3H, m); 8,0 ppm (2H, m).

**Primjer 2**

25 1-Etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion  
(R1 = izopropil; R2 = etil; R3 = fenil)

Korak 9:

30 U 7 ml toluena otopi se 0,2 g (0,67 mmol) spoja D (vidjeti Shemu 1) preko sita, te se pod dušikom doda 0,54 g (1,34 mmol) Lawessonovog reagensa. Smjesu se refluksira 16,5 sati. Reakcijski medij se ohladi do sobne temperature, zatim se doda 2 ml 5 % HCl, te 25 ml metanola i 25 ml cikloheksana, smjesu se miješa, te talog ofiltrira, a dvije faze razdvoje nakon što se ustale. Metanolska faza otpari. Ostatak se prebaci u etil-acetat i ispere vodom, a organsku fazu osuši preko  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrira i otpari.

35 Sirovi produkt pročisti se *flash*-kromatografijom (80/20 cikloheksan/etil-acetat). Nakon otparavanja dobije se 0,15 g (75 %) žutog praha (spoj E).

MS (ES+),  $m/z$  = 313;

40 Talište = 164 °C;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 1,4 ppm (6H, d); 1,5 ppm (3H, t); 3,3 ppm (1H, m); 4,2 ppm (2H, m); 4,8 ppm (2H, q); 7,45 ppm (3H, m); 8 ppm (2H, d); 8,3 ppm (1H, m).

**Primjer 3**

45 1-Etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid  
(R1 = izopropil; R2 = etil; R3 = fenil)

Korak 10:

50 Prema postupku M13 1,83 g (5,86 mmol) 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tiona 1 sat reagira s 0,18 g 80 % natrij-hidrida u THF-u pod refluksom, te se zatim na sobnoj temperaturi doda 0,44 ml metil-jodida. Ovu smjesu se 2 sata refluksira kako bi se dobilo 1,53 g (80 %) očekivanog metilsulfanila tipa G (vidjeti Shemu 1).

55 Talište = 98 °C;

MS (ES+),  $m/z$  = 327;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}$ , 400 MHz): 8,1 ppm (2H, d); 7,4 ppm (3H, m); 4,4 ppm (4H, m); 3,2 ppm (1H, m); 2,4 ppm (3H, s); 1,4 ppm (3H, t); 1,3 ppm (6H, m).

60 Korak 11:

0,5 g (1,53 mmol) metilsulfanila G reagira s 0,12 g (2 ekviv.) cijanamida kako bi se dobilo 0,396 g (81 %) očekivanog produkta tipa F (vidjeti Shemu 1).

Talište = 222 °C;

5 MS (ES+), m/z = 321;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 9,4 ppm (1H, 1s); 8 ppm (2H, m); 7,4 ppm (3H, m); 4,3 ppm (2H, g), 4,1 ppm (2H, 1s); 3,1 ppm (1H, m); 1,3 ppm (3H, t); 1,2 ppm (6H, d).

#### Primjer 4

10 1-Etil-3,5-difenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = fenil; R2 = etil; R3 = fenil)

#### Korak 15:

15 U tikvicu okruglog dna doda se 35,75 g (0,15 mol) spoja K (vidjeti Shemu 2) u 35 ml metanola, nakon čega se doda otopina 9,24 g (0,231 mol) natrij-hidroksida u 140 ml vode. Smjesu se preko noći miješa na sobnoj temperaturi. Nakon otparavanja ostatak se prebaci u etanol, zatim filtrira i osuši kako bi se dobilo 26,7 g (87 %) praha bež boje (spoj L, vidjeti Shemu 1).

20 MS (ES+), m/z = 203,9;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 4,7 ppm (2H, m); 7,2 ppm (1H, m); 7,3 ppm (2H, t); 7,75 ppm (2H, d); 12,2 ppm (1H, m).

#### Korak 16:

25 U smjesi 50 ml THF-a i 10 ml DMF-a otopi se 1,5 g (8,7 mmol) 2-aminoacetofenon-hidroklorida, nakon čega slijedi dodavanje 1,22 ml (8,7 mmol) trietilamina, 1,34 g (8,7 mmol) 1-hidroksibenzotriazol hidrata, a zatim 1,77 g (8,7 mmol) spoja L (vidjeti Shemu 2) i konačno 1,37 g (8,7 mmol) 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilkarbodiimida. Smjesu se 24 sata grije na 60 °C. Nastali talog se odfiltrira, a filtrat prebaci u vodi. Nakon ekstrakcije etil-acetatom ekstrakte se ispere vodom i osuši preko Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Organsku fazu se otpari do suhog kako bi se dobilo 1,8 g narančastog praha. Ovaj sirovi produkt pročisti se *flash*-kromatografijom uz upotrebu sljedećeg elucijskog gradijenta: od CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> do 95/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanola, kako bi se dobilo 0,45 g (16 %) praha bež boje (spoj M, vidjeti Shemu 2).

35 MS (ES+), m/z = 303;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 4,15 ppm (2H, m); 7,3-7,55 (6H, m); 8-8,1 ppm (4H, m); 8,3 ppm (1H, m); 14 ppm (1H, m).

#### Korak 17:

40 Prema postupku M5 u otopinu 2,7 g (8,9 mmol) spoja M (vidjeti shemu 2) u 30 ml bezvodnog DMF-a doda se, u struji dušika, 1,23 g (8,9 mmol) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, nakon čega slijedi dodavanje 0,71 ml (8,9 mmol) jodetana. Reakcijski medij se preko noći grije na 60 °C. Reakcijski medij se ekstrahira dietil-eterom, a ekstrakte osuši preko Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrira i zatim koncentrira kako bi se dobilo 3,6 g uljastog spoja.

45 Ovaj sirovi produkt pročisti se *flash*-kromatografijom uz upotrebu sljedećeg elucijskog gradijenta: od CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> do 98/2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona. Tako dobiveni uljasti produkt kristalizira iz dietil-etera kako bi se dobilo 0,2 g (7 %) žutog praha (spoj, vidjeti Shemu 2).

MS (ES+), m/z = 331;

50 <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 1,4 ppm (3H, t); 4,1 ppm (2H, m); 4,5 ppm (2H, q); 7,3 ppm (1H, m); 7,4 ppm (2H, m); 7,5 ppm (3H, m); 8 ppm (4H, m); 8,5 ppm (1H, m).

**Primjer 5**Etil-1-etil-8-okso-5-fenil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-3-karboksilat(R1 = etil-karboksilat; R2 = etil; R3 = fenil)5 Korak 5:

20 g (94 mmol) dietil-3,5-pirazoldikarboksilata (dostupan na tržištu) reagira s 8,3 ml (103 mmol) jodetana, kako bi se dobilo 21,4 g (95 %) pirazola O (vidjeti Shemu 3).

10  $R_f$  (95/5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) = 0,70;MS (ES+),  $m/z$  = 240,8; $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,25 ppm (1H, s); 4,6 ppm (2H, q); 4,25-4,4 ppm (4H, m); 1,4 ppm (3H, t); 1,3 ppm (6H, m).15 Korak 18:

21 g (87 mmol) pirazola O (vidjeti Shemu 3), pod rashlađenim uvjetima, u 100 ml vode i 160 ml THF-a, reagira s otopinom 3,84 g (96 mmol) peleta natrij-hidroksida u 100 ml vode. Nakon grijanja do sobne temperature reakcijsku smjesu se miješa 2 sata. Ovu smjesu se zatim ekstrahira dietil-eterom. Vodenu fazu se zakiseli s 36 % HCl do pH = 2, zatim ekstrahira diklormetanom. Organsku fazu osuši se preko  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , te filtrira i koncentrira kako bi se dobilo 13,5 g (73 %) spoja P (vidjeti Shemu 3).

 $R_f$  (80/20  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) = 0,55;MS (ES+),  $m/z$  = 212,8;25  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 9,1-9,5 ppm (1H, m); 7,4 ppm (1H, s); 4,65 ppm (2H, q); 4,35 ppm (2H, q); 1,4 ppm (3H, t); 1,3 ppm (3H, t).Korak 3:

30 Prema postupku M3, 6 g (28 mmol) spoja P (vidjeti Shemu 3) reagira s 19,75 g (84 mmol) bakar-nitrat hemipentahidrata u smjesi trifluoracetanhidrida i kloroforma, kako bi se dobilo 6,9 g (95 %) spoja Q (vidjeti Shemu 3).

 $R_f$  (80/20  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  + 0,3 %  $\text{HCOOH}$ ) = 0,46;MS (ES-),  $m/z$  = 255,8;35  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz): 4,55 ppm (2H, q); 4,3 ppm (2H, q); 1,4 ppm (3H, t); 1,3 ppm (3H, t).Korak 7:

40 Prema postupku M8, 3 g (11,7 mmol) spoja Q (vidjeti Shemu 3) reagira s 2 g (11,7 mmol) 2-aminoacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 4,38 g spoja R (vidjeti Shemu 3).

MS (ES+),  $m/z$  = 372,8; $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,9 ppm (3H, m); 7,55 ppm (1H, m); 7,45 ppm (2H, m); 4,9 ppm (2H, d); 4,3-4,5 ppm (4H, m); 1,45 ppm (3H, t); 1,35 ppm (3H, t).

45

Korak 8:

Prema postupku M11, 1 g (2,7 mmol) spoja R (vidjeti Shemu 3) refluksira s 0,3 g (5,4 mmol) željeza i 0,27 ml 36 % HCl, u smjesi etanola i vode, kako bi se dobilo 0,1 g (12 %) očekivanog spoja D (vidjeti Shemu 3).

50

 $R_f$  (50/50 cikloheksan/EtOAc) = 0,19;MS (ES+),  $m/z$  = 327; $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,55 ppm, (1H, m); 8,05 ppm (2H, m); 7,55 ppm (3H, m); 4,55 ppm (2H, q); 4,3 ppm (2H, q); 4,1 ppm (2H, d); 1,4 ppm (3H, t); 1,3 ppm (3H, t).

55

**Primjer 6**1-Etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 4-metoksifenil)5 Korak 7:

Prema postupku M8, 0,5 g (2,5 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazolo-3-karboksilne kiseline (vidjeti *J. Med. Chem.*, 16, 1346-1354, (1973.), ili US Patent 3,700,657) reagira s 0,5 g 2-amino-4'-metoksiacetofenon-hidroklorida, kako bi se  
 10 dobilo 0,78 g (90 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

Talište = 151 °C

Analiza izračunata za C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>H<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: C, 55,49; H, 5,24; N, 16,11; O, 23,10;

Opaženo: C, 55,45; H, 5,44; N, 16,09; O, 22,9.

15 Korak 8:

Prema postupku M11, 0,6 g (1,73 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 1,04 g željeza i 0,173 ml 36 % HCl u  
 smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,35 g (70 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

20 Talište = 178 °C;

MS (ES+), m/z = 299;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,8 ppm (2H, d); 6,9 ppm (2H, d); 6,0 ppm (1H, t); 4,5 ppm (2H, q); 4,2 ppm (2H, d); 3,8  
 ppm (3H, s); 2,4 ppm (3H, s); 1,45 ppm (3H, t).

25 **Primjer 7**5-(4-Bromfenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 4-bromfenil)Korak 7:

30

Prema postupku M8, 0,5 g (2,5 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,51 g 2-  
 amino-4'-bromacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,57 g (60 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

Talište = 184 °C;

35 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 ppm (1H, s); 7,8 ppm (2H, d); 7,6 ppm (2H, d); 4,9 ppm (2H, s); 4,3 ppm (2H, q); 2,5  
 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t);

Analiza izračunata za C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>: C, 45,59; H, 3,83; Br, 20,22; N, 14,18; O, 16,19

Opaženo: C, 45,52; H, 3,74; Br, 19,99; N, 14,11; O, 16,22.

40 Korak 8:

Prema postupku M11, 0,475 g (1,2 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 0,721 g željeza i 0,12 ml 36 % HCl u  
 smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,25 g (60 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

45 Talište 223 °C;

MS (ES+), m/z = 348;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,8 ppm (2H, d); 7,5 ppm (2H, d); 6,2 ppm (1H, s); 4,5 ppm (2H, q); 4,0 ppm (2H, s); 2,3  
 ppm (3H, s); 1,4 ppm (3H, t).

50 **Primjer 8**1-Etil-3-metil-5-naft-2-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on(R1 = metil; R2 = etil; R3 = naftil)Korak 7:

55

Prema postupku M8, 0,45 g (2,25 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,5 g 2-  
 amino-1-naft-2-il-etanon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,588 g (75 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

R<sub>f</sub> (5/5 cikloheksan/EtOAc) = 0,25;

60 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,6 ppm (1H, t); 8,0 ppm (7H, m); 5,15 ppm (2H, d); 4,4 ppm (2H, q); 2,6 ppm (3H, s);  
 1,5 ppm (3H, t).

**Korak 8:**

0,58 g (1,58 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 0,948 g željeza i 0,158 ml 35 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,32 g (79 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 193 °C;

MS (ES+), m/z = 319;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,2 ppm (2H, m); 7,8 ppm (3H, m); 7,5 ppm (2H, m); 6,4 ppm (1H, t); 4,5 ppm (2H, q); 4,2 ppm (2H, d); 2,4 ppm (3H, s); 1,45 ppm (3H, t).

**Primjer 9**

5-(3-Klortien-2-il)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = metil; R2 = etil; R3 = klortienil)

**Korak 7:**

Prema postupku M8, 0,235 g (1,18 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,5 g 2-amino-1-(3-klortien-2-il)etanon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,32 g (76 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1), gdje R1, R2 i R3 su definirani kao u ovom primjeru.

R<sub>f</sub> (5/5 cikloheksan EtOAc) = 0,53;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,9 ppm (1H, m); 7,7 ppm (1H, d); 7,1 ppm (1H, d); 5,0 ppm (2H, d); 4,45 ppm (2H, q); 2,6 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

**Korak 8:**

Prema postupku M11, 0,31 g (0,87 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 0,52 g željeza i 0,087 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,135 g (50 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 213 °C;

MS (ES+), m/z = 309;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,4 ppm (1H, d); 6,9 ppm (1H, d); 6,1 ppm (1H, t); 4,55 ppm (2H, q); 4,3 ppm (2H, d); 2,4 ppm (3H, s); 1,45 ppm (3H, t).

**Primjer 10**

Metil-3-(1-etil-3-metil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)propanoat  
(R1 = metil; R2 = etil; R3 = metil-propanoat)

**Korak 7:**

Prema postupku M8, 0,44 g (2,21 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,41 g (1 ekv.) metil-5-amino-4-oksopentanoat-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,63 g (87 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

R<sub>f</sub> (95/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol) = 0,48;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,7 ppm (1H, m); 4,4 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, q); 3,7 ppm (3H, s); 2,85 ppm (2H, dd); 2,7 ppm (2H, dd); 2,5 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

**Korak 8:**

Prema postupku M11, 0,6 g (1,83 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 1,1 g željeza i 0,18 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,42 g (83 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 68 °C;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 6,7 ppm (1H, t); 4,5 ppm (2H, q); 3,8 ppm (3H, s); 3,55 ppm (2H, d); 2,85 ppm (2H, t); 2,7 ppm (2H, t); 2,2 ppm (3H, s); 1,45 ppm (3H, t).

**Primjer 11**

5-(4-Klorfenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 4-klorfenil)

Korak 7:

Prema postupku M8, 0,5 g (2,5 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,517 g (1 ekviv.) 2-amino-4'-kloracetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,5 g (57 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1), gdje R1, R2 i R3 su definirani kao u ovom primjeru.

$R_f$  (5/5 cikloheksan/EtOAc) = 0,55;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,0 ppm (3H, d); 7,5 ppm (2H, d); 4,95 ppm (2H, d); 4,35 ppm (2H, q); 2,5 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

Korak 8:

Prema postupku M11, 0,45 g (1,28 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 0,77 g željeza i 0,128 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,27 g (70 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 215 °C;

MS (ES+),  $m/z$  = 303;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,9 ppm (2H, d); 7,5 ppm (2H, d); 6 ppm (1H, t); 4,5 ppm (2H, q); 4,1 ppm (2H, d); 2,4 ppm (3H, s); 1,45 ppm (3H, t).

**Primjer 12**

5-(4-Aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on

(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 4-aminofenil)

Korak 7:

Prema postupku M8, 0,5 g (2,5 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,540 g (1 ekviv.) 2-amino-4'-nitroacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,45 g (50 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (EtOAc) = 0,9;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,4 ppm (2H, d); 8,2 ppm (2H, d); 8,0 ppm (1H, m); 5,0 ppm (2H, d); 4,4 ppm (2H, q); 2,5 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

Korak 8:

Prema postupku M11, 0,38 g (1,05 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 0,63 g željeza i 0,105 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,12 g (40 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 212 °C;

MS (ES+),  $m/z$  = 284;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz): 8,2 ppm (1H, t); 7,8 ppm (2H, d); 6,6 ppm (2H, d); 5,8 ppm (2H, s); 4,5 ppm (2H, q); 3,9 ppm (2H, d); 2,3 ppm (3H, s); 1,45 ppm (3H, t).

**Primjer 13**

1-Etil-5-(4-fluorfenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on

(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 4-fluorfenil)

Korak 7:

Prema postupku M8, 0,1 g (0,53 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,1 g 2-amino-4'-fluoracetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,17 g (96 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (5/5 cikloheksan/EtOAc) = 0,45;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,0 ppm (2H, m); 7,9 ppm (1H, m); 7,15 ppm (2H, m); 4,95 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, q); 2,5 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

Korak 8:

Prema postupku M11, 0,16 g (0,48 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 0,287 g željeza i 0,048 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,08 g očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 174 °C;

MS (ES+), m/z = 287;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 ppm (2H, m); 7,15 ppm (2H, m); 6,7 ppm (1H, t); 4,5 ppm (2H, q); 4,1 ppm (2H, d); 2,4 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

#### Primjer 14

5-(3-Bromfenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 3-bromfenil)

#### Korak 7:

Prema postupku M8, 0,08 g (0,4 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,1 g (1 ekviv.) 2-amino-3'-bromacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,16 g (100 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

R<sub>f</sub> (98/2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) = 0,29;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,15 ppm (1H, s); 7,9 ppm (2H, m); 7,8 ppm (1H, m); 7,4 ppm (1H, m); 5,0 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, q); 2,6 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

#### Korak 8:

Prema postupku M11, 0,16 g (0,4 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 0,24 g željeza i 0,04 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,06 g (43 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 173 °C;

MS (ES+), m/z = 348;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,1 ppm (1H, m); 7,9 ppm (1H, m); 7,6 ppm (1H, m); 7,4 ppm (1H, m); 7,25 ppm (1H, s); 6,3 ppm (1H, t); 4,6 ppm (2H, q); 4,1 ppm (2H, d); 2,4 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

#### Primjer 15

3-Metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = metil; R2 = propil; R3 = fenil)

#### Korak 7:

Prema postupku M8, 0,37 g (1,6 mmol) 5-metil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,28 g (1,6 mmol) 2-aminoacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,54 g (96 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

R<sub>f</sub> (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,7;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,00 ppm (2H, d); 7,85 ppm (1H, t); 7,65 ppm (1H, m); 7,55 ppm (2H, m); 5,0 ppm (2H, d); 4,25 ppm (2H, t); 2,55 ppm (3H, s); 1,9 ppm (2H, m); 0,9 ppm (3H, t).

#### Korak 8:

Prema postupku M11, 0,138 g (0,42 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 0,28 g željeza i 0,05 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,072 g (61 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 171 °C;

MS (ES+), m/z = 283;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 ppm (2H, d); 7,55 ppm (3H, m); 6,65 ppm (1H, t); 4,5 ppm (2H, t); 4,15 ppm (2H, d); 2,4 ppm (3H, s); 1,9 ppm (2H, m); 0,9 ppm (3H, t).

**Primjer 16**1-(2-Hidroksietil)-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on(R1 = metil; R2 = 2-hidroksietil; R3 = fenil)5 Korak 5:

6,3 g (33,8 mmol) pirazola tipa A4 (vidjeti Shemu 1 i *J. Org. Chem.*, 21, 833-835, (1956.); *Gazz. Chim. Ital.*, 75, 121-131, (1945.)) reagira s 8,48 g (40,5 mmol) 2-(2-brometoksi)tetrahidro-2H-piranom (dostupan na tržištu), kako bi se  
 10 dobilo 3,44 g (31 %) pirazola A5 (vidjeti shemu 1).

$R_f$  (95/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,47;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 4,55-4,35 ppm (5H, m); 4,0 ppm (1H, m); 3,7-3,4 ppm (3H, m); 2,5 ppm (3H, s); 1,8-1,55 ppm (6H, m); 1,5 ppm (3H, t).

15 Korak 6:

1,1 g (3,4 mmol) pirazola A5 (vidjeti Shemu 1) reagira s 0,2 g (5,1 mmol) natrij-hidroksida u smjesi etanola i vode, kako bi se dobilo 0,97 g (95 %) pirazola tipa A (vidjeti Shemu 1).

20  $R_f$  (80/20 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) = 0,26;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,9 ppm (1H, s); 4,7-4,5 ppm (3H, m); 4,0 ppm (1H, m); 3,8-3,45 ppm (3H, m); 2,5 ppm (3H, s); 1,9-1,4 ppm (6H, m).

Korak 7:

25

Prema postupku M8, 0,9 g (3 mmol) 2-(2-hidroksietil)-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,52 g (3 mmol) 2-aminoacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 1,43 g (100 %, sirovog) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,51;

30 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,3 ppm (1H, s); 8,0 ppm (2H, m); 7,6 ppm (1H, m); 7,5 ppm (2H, m); 4,7 ppm (1H, m); 4,5 ppm (2H, t); 4,1 ppm (1H, m); 3,85 ppm (1H, m); 3,7-3,4 (2H, m); 2,55 ppm (3H, s); 1,9-1,4 ppm (6H, m).

Korak 8:

35 Prema postupku M11, 1,4 g (3 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 1,8 g željeza i 0,31 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,09 g (11 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 75 °C;

MS (ES+), m/z = 285;

40 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 ppm (2H, m); 7,55 ppm (3H, m); 7,05 ppm (1H, t); 4,65 ppm (2H, t); 4,15 ppm (2H, d); 4,0 ppm (2H, m); 3,9 ppm (1H, OH), 2,4 ppm (3H, s).

**Primjer 17**1-Etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tion45 (R1 = metil, R2 = etil; R3 = fenil)Korak 9:

50 0,2 g (0,74 mmol) pirazolodiazepina tipa D (vidjeti Shemu 1), gdje R1, R2 i R3 su definirani kao u ovom primjeru, refluksira u toluenu s 0,6 g (2 ekviv.) Lawessonovog reagensa, kako bi se dobilo 188 mg (89 %) očekivanog produkta E (vidjeti Shemu 1).

Talište = 203,5 °C;

MS (ES+), m/z = 285;

55 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 ppm (2H, m); 7,8 ppm (1H, t); 7,5 ppm (3H, m); 4,8 ppm (2H, q); 4,25 ppm (2H, d); 2,5 ppm (3H, s); 1,6 ppm (3H, t).

**Primjer 18**

1-Etil-5-(3-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 3-metoksifenil)

5 Korak 7:

Prema postupku M8, 0,5 g (2,51 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,51 g (2,51 mmol) 2-amino-3'-metoksiacetofenon-hidroklorida (DDR Patent br. DD65929, autori Brachwitz, Werner, objavljen 1967.), kako bi se dobilo 0,8 g (92 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

10

$R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10) = 0,81;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,95 ppm (1H, s); 7,55 ppm (1H, m); 7,5 ppm (1H, m); 7,4 ppm (1H, m); 7,2 ppm (1H, m); 5,0 ppm (2H, d); 4,35 ppm (2H, q); 3,9 ppm (3H, s); 2,55 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

15 Korak 8:

Prema postupku M11, 0,792 g (2,29 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 1,37 g željeza i 0,23 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,312 g (46 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

20

Talište = 120 °C;

MS (ES<sup>+</sup>), m/z = 299;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,6-7,3 ppm (3H, m); 7,0 ppm (1H, m); 6,9 ppm (1H, s); 4,6 ppm (2H, q); 4,1 ppm (2H, d); 3,9 ppm (3H, s); 2,4 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

25 **Primjer 19**

5-(2-Aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 2-aminofenil)

Korak 7:

30

Prema postupku M8, 1,11 g (5,56 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,5 g 2-amino-2'-nitroacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,246 g (44 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10) = 0,87;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 9,3 ppm (1H, s); 8,2 ppm (1H, m); 7,8 ppm (1H, m); 7,6-7,5 ppm (2H, m); 4,6 ppm (2H, d); 4,1 ppm (2H, q); 2,5 ppm (3H, s); 1,4 ppm (3H, t).

Korak 8:

40 Prema postupku M11, 0,237 g (0,66 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 0,4 g željeza i 0,07 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,08 g (43 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 156 °C;

MS (ES<sup>+</sup>), m/z = 284;

45 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,5 ppm (1H, m); 7,2 ppm (1H, m); 6,8-6,5 ppm (5H, m); 4,6 ppm (2H, q); 4,15 ppm (2H, d); 2,4 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

**Primjer 20**

1-Etil-5-(2-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 2-metoksifenil)

50

Korak 7:

55 Prema postupku M8, 0,24 g (1,22 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,245 g (1,22 mmol) 2-amino-2'-metoksiacetofenon-hidroklorida (*J. Org. Chem.*, 37, 2494-1496, (1972.)), kako bi se dobilo 0,197 g (47 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) = 0,8;

60 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 ppm (1H, m); 7,9 ppm (1H, CONH), 7,55 ppm (1H, m); 7,05 ppm (2H, m); 4,95 ppm (2H, d); 4,35 ppm (2H, q); 4,0 ppm (3H, s); 2,55 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

Korak 8:

Prema postupku M8, 0,19 g (0,55 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 0,33 g željeza i 0,055 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,07 g (43 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 214 °C;

MS (ES+), m/z = 299;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,75 ppm (1H, m); 7,4 ppm (1H, m); 7,1 ppm (1H, m); 7,0 ppm (1H, m); 6,45 ppm (1H, s); 4,6 ppm (2H, q); 4,0 ppm (2H, d); 3,9 ppm (3H, s); 2,4 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

**Primjer 21**

3-*tert*-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on

(R1 = *tert*-butil; R2 = etil; R3 = fenil)

Korak 3:

Prema postupku M1, 9 g (46 mmol) etil-5-*tert*-butil-2*H*-pirazol-3-karboksilata i 11,6 g NaNO<sub>3</sub> reagira u 90 ml koncentrirane H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, kako bi se dobilo 4,5 g (41 %, bijeli prah) spoja tipa A4 (vidjeti Shemu 1).

MS (ES–), m/z = 240;

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton 90/10) = 0,54.

Korak 5:

Prema postupku M5, 4,8 g (19,8 mmol) spoja A7 (vidjeti Shemu 1) reagira s 1,74 ml (22 mmol) jodetana, kako bi se dobilo 4 g spoja tipa A5 (vidjeti Shemu 1) (žuto ulje, 75 %).

MS (ES+), m/z = 270;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,35 ppm (12H, m); 1,4 ppm (3H, t); 4,35 ppm (4H, q).

Korak 6:

4 g (14,8 mmol) spoja A5 (vidjeti shemu 1) reagira s 0,89 g (22 mmol) natrij-hidroksida, otopljenog u smjesi metanol/voda, kako bi se dobilo 3,2 g spoja tipa A (vidjeti Shemu 1) (bijeli prah, 89 %).

MS (ES–), m/z = 240;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 1,05 ppm (9H, s); 1,1 ppm (3H, t); 4,05 ppm (2H, q); 14,4 ppm (1H, m).

Korak 7:

Prema postupku M8, 1 g (4,1 mmol) spoja A (vidjeti Shemu 1) reagira s 0,7 g 2-amino-acetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 1,3 g (88 %) spoja tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), m/z = 359;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,45 ppm (9H, s); 1,5 ppm (3H, t); 4,2 ppm (1H, q); 4,95 ppm (2H, d); 7,4 ppm (1H, m); 7,55 ppm (2H, m); 7,65 ppm (1H, t); 8,0 ppm (2H, d).

Korak 8:

Prema postupku M11, 1,3 g (3,6 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 2,16 g željeza i 0,5 ml HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,2 g (18 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), m/z = 311;

Talište = 160 °C;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,5 ppm (12H, m); 4,1 ppm (2H, d); 4,55 ppm (2H, q); 6,7 ppm (1H, m); 7,45 (3H, m); 8,0 ppm (2H, d).

**Primjer 22**

3-Metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion

(R1 = metil; R2 = propil; R3 = fenil)

Korak 9:

0,57 g (2 mmol) 3-metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ona refluksira u toluenu s 1,6 g (4 mmol) Lawessonovog reagensa, kako bi se dobilo 0,58 g (97 %) očekivanog produkta E (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 299;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,9 ppm (3H, t); 1,95 ppm (2H, m); 2,4 ppm (3H, s); 4,2 ppm (2H, m); 4,75 ppm (2H, t); 7,4 ppm (3H, m); 7,95 ppm (2H, d); 8,65 ppm (1H, m);

Talište = 156 °C.

**Primjer 23**

1-Etil-3-metil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on

(R1 = metil; R2 = etil; R3 = *p*-tolil)

Korak 7:

Prema postupku M8, 0,31 g (1,56 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,29 g (1,56 mmol) 2-amino-4'-metilacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,5 g (98 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10) = 0,85;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,9 ppm (3H, m); 7,3 ppm (2H, m); 4,95 ppm (2H, d); 4,35 ppm (2H, q); 2,55 ppm (3H, s); 2,45 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

Korak 8:

Prema postupku M11, 0,5 g (1,51 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 0,94 g željeza i 0,17 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,15 g (34 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 185 °C;

MS (ES+),  $m/z$  = 283;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,9 ppm (2H, d); 7,25 ppm (2H, d); 6,5 ppm (1H, s); 4,6 ppm (2H, q); 4,1 ppm (2H, d); 2,4 ppm (6H, s); 1,5 ppm (3H, t).

**Primjer 24**

5-(3-Aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on

(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 3-aminofenil)

Korak 7:

Prema postupku M8, 0,92 g (4,62 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 1 g (4,62 mmol) 2-amino-3'-nitroacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 1,3 g (78 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 90/10) = 0,89;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 9,1 ppm (1H, s); 8,8 ppm (1H, s); 8,4 ppm (1H, m); 8,5 ppm (1H, m); 7,8 ppm (1H, m); 4,95 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, q); 2,5 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

Korak 8:

Prema postupku M11, 1,3 g (3,6 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 2,15 g željeza i 0,38 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,34 g (34 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 80 °C;

MS (ES+),  $m/z$  = 284;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,35 ppm (1H, m); 7,2 ppm (2H, m); 6,8 ppm (2H, m); 4,6 ppm (2H, q); 4,05 ppm (2H, d); 3,8 ppm (2H, bs); 2,4 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

**Primjer 25**

3-*tert*-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion

(R1 = *tert*-butil; R2 = etil; R3 = fenil)

Korak 9:

0,37 g (2,2 mmol) 3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ona reagira s 0,96 g (4,4 mmol) Lawessonovog reagensa, kako bi se dobilo 0,25 g žutog praha (66 %).

5 MS (ES+),  $m/z$  = 327;

Talište = 230 °C;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,45 ppm (9H, s); 1,5 ppm (3H, m); 4,2 ppm (2H, m); 4,8 ppm (2H, q); 7,45 ppm (3H, m); 8,0 ppm (2H, d); 8,55 ppm (1H, m).

10 **Primjer 26**

5-(4-Aminofenil)-3-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on

(R1 = *tert*-butil; R2 = etil; R3 = 4-aminofenil)

Korak 7:

15

Prema postupku M8, 1,2 g (4,9 mmol) 5-*tert*-butil-2-etil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 1,06 g 2-amino-4'-nitroacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 1,15 g (58 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES–),  $m/z$  = 402;

20 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,4 ppm (9H, s); 1,5 ppm (3H, t); 4,25 ppm (2H, q); 4,95 ppm (2H, d); 7,4 ppm (1H, m); 8,15 (2H, d); 8,35 ppm (2H, d).

Korak 8:

25 Prema postupku M11, 1,15 g (2,8 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 0,5 ml HCl i 1,7 g željeza u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,43 g (48 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 326;

Talište = 189 °C;

30 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,45 ppm (12H, m); 3,95 ppm (2H, s); 4,05 ppm (2H, d); 4,5 ppm (2H, q); 6,2 ppm (1H, m); 6,65 ppm (2H, d); 7,8 ppm (2H, d).

**Primjer 27**

5-(4-Aminofenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on

35 (R1 = izopropil; R2 = etil; R3 = 4-aminofenil)

Korak 7:

40 Prema postupku M8, 1,3 g (4,9 mmol) 2-etil-5-izopropil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 1,23 g 2-amino-4'-nitroacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 2 g (90 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES–),  $m/z$  = 388;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,3 ppm (9H, s); 1,5 ppm (3H, t); 3,55 ppm (1H, q); 4,3 ppm (2H, q); 5 ppm (2H, q); 7,8 ppm (1H, m); 8,15 ppm (2H, d); 8,4 ppm (2H, d).

45

Korak 8:

Prema postupku M11, 2 g (5,1 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 0,5 ml HCl i 3,07 g željeza u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,5 g (31 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

50

MS (ES+),  $m/z$  = 312;

Talište = 191 °C;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 1,15 ppm (6H, m); 1,25 ppm (3H, m); 3,05 ppm (1H, q); 3,8 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, q); 5,65 ppm (2H, m); 6,5 ppm (2H, d); 7,6 ppm (2H, d); 8 ppm (1H, m).

55

**Primjer 28**

1-Etil-5-(4-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on

(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 4-hidroksifenil)

60 U otopinu u 0,2 g 1-etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ona u 84 ml diklormetana ukapava se 17 ml molarne otopine BBr<sub>3</sub> u diklormetanu. Dobivenu smjesu refluksira se 6 sati. Nakon

hlađenja na sobnu temperaturu reakcijski medij se neutralizira otopinom natrij-bikarbonata. Organsku fazu se osuši i otpari. Produkt se pročisti *flash*-kromatografijom (gradijent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona, 80/20 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona). Otparavanjem otapala dobije se 0,103 g spoja D u obliku praha bež boje (54 %).

- 5 R<sub>f</sub> (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) = 0,25;  
<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 9,5 ppm (1H, OH), 7,9 ppm (2H, m); 7,8 ppm (1H, bs); 6,9 ppm (2H, m); 4,5 ppm (2H, q); 4 ppm (2H, d); 2,4 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t);  
 MS (ES+), m/z = 285;  
 Talište = 250 °C.

10

**Primjer 29**

5-(4-Aminofenil)-3-metil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
 (R1 = metil; R2 = propil; R3 = 4-aminofenil)

15 Korak 7:

Prema postupku M8, 1,5 g (7 mmol) 5-metil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 1,52 g (7 mmol) 2-amino-4'-nitro-acetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 2,5 g (95 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

- 20 R<sub>f</sub> (5/5 cikloheksan/etil-acetat) = 0,5;  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,4 ppm (2H, d); 8,2 ppm (2H, d); 8 ppm (1H, m); 5 ppm (2H, d); 4,25 ppm (2H, t); 2,55 ppm (3H, s); 1,9 ppm (2H, m); 0,95 ppm (3H, t);

Korak 8:

25

Prema postupku M11, 2,5 g (6,7 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 4,1 g željeza i 0,83 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,75 g (40 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

- 30 Talište = 225 °C;  
 MS (ES+), m/z = 298;  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,9 ppm (1H, m); 7,8 ppm (2H, d); 6,7 ppm (2H, d); 4,9 ppm (2H, s); 4,45 ppm (2H, t); 4 ppm (2H, d); 2,35 ppm (3H, s); 1,85 ppm (2H, m); 0,9 (3H, t).

**Primjer 30**

35 3-Metil-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoretil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
 (R1 = metil; R2 = 2,2,2-trifluoretil; R3 = fenil)

Korak 7:

- 40 Prema postupku M8, 0,8 g (3,2 mmol) 5-metil-4-nitro-2-(2,2,2-trifluoretil)-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,54 g (3,2 mmol) 2-aminoacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,14 g (12 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

- 45 R<sub>f</sub> (cikloheksan/EtOAc 5/5) = 0,76;  
 MS (ES+), m/z = 371;  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,5 ppm (1H, s); 8,0 ppm (2H, d); 7,7 ppm (1H, m); 7,55 (2H, m); 5,2 ppm (2H, m); 5,0 ppm (2H, d); 2,6 ppm (3H, s).

Korak 8:

Prema postupku M11, 0,14 g (0,38 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 0,23 g željeza i 0,046 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,1 g (80,5 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z = 323$ ;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 9,0 ppm (2H, m); 7,5 ppm (3H, m); 6,6 ppm (1H, t); 5,3 ppm (2H, m); 4,2 ppm (2H, d); 2,5 ppm (3H, s).

**Primjer 31**

5-Cikloheksil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = metil; R2 = etil; R3 = cikloheksil)

Sinteza  $\alpha$ -aminoketona:

Prema postupku M6, 2,7 g (13,2 mmol) 2-brom-1-cikloheksiletanona (*Tetrahedron*, 48, 1, 67-78, (1992.)) i 1,92 g (13,7 mmol) heksametilentetramina pomiješa se u 20 ml kloroforma. Smjesu se 4 sata grije na 48 °C, a zatim otpari do suhog. Ostatak se prebaci u 20 ml etanola i 9 ml 36 % klorovodične kiseline. Nakon stajanja preko noći na sobnoj temperaturi reakcijski medij se filtrira. Filtrat se otpari do suhog kako bi se dobilo ulje, koje kristalizira iz dietil-etera. Nakon filtriranja i sušenja, dobije se 2,08 g (80 %) 2-amino-1-cikloheksiletanon-hidroklorida u obliku paste.

MS (ES+),  $m/z = 141$ ;

$R_f$  (80/20  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) = 0,31.

Korak 7:

Prema postupku M8, 1,8 g (8,9 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 1,6 g (8,9 mmol) 2-amino-1-cikloheksiletanon-hidroklorida, kako bi se dobilo 1,15 g (40 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5) = 0,48;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,6 ppm (1H, bs); 4,4 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, q); 2,5 ppm (3H, s); 2,4 ppm (1H, m); 2,0-1,3 (13H, m).

Korak 8:

Prema postupku M11, 0,65 g (2 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 1,2 g željeza i 0,2 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,35 g (64 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 50 °C;

MS (ES+),  $m/z = 275$ ;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{C}_6\text{D}_6$ , 400 MHz): 6,6 ppm (1H, t); 4,6 ppm (2H, q); 3,6 ppm (2H, d); 2,5 ppm (1H, td), 2,4 ppm (3H, s); 1,9-1,3 ppm (10H, m); 1,5 ppm (3H, t).

**Primjer 32**

1-Etil-3-metil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 4-piridil)

Korak 7:

Prema postupku M8, 1,24 g (6,2 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 1,3 g (6,2 mmol) 2-amino-1-pirid-4-il-etanon-hidroklorida (*J. Med. Chem.*, 38, 17, 3342-3350, (1995.); *J. Amer. Chem. Soc.*, 67, 1468-1472, (1945.)), kako bi se dobilo 0,77 g (39 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (80/20  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{acetone}$ ) = 0,39;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}$ , 400 MHz): 9,4 ppm (1H, t), 8,7 ppm (2H, d); 7,8 ppm (2H, d); 4,8 ppm (2H, d); 4,1 ppm (2H, q); 2,3 ppm (3H, s); 1,2 ppm (3H, t).

Korak 8:

Prema postupku M11, 0,76 g (2,4 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 1,43 g željeza i 0,24 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,1 g (15 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 148 °C;

MS (ES+), m/z = 270;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,8 ppm (2H, d); 8,3 ppm (1H, t); 7,9 ppm (2H, d); 4,4 ppm (2H, q); 4,1 ppm (2H, d); 2,3 ppm (3H, s); 1,4 ppm (3H, t).

**Primjer 33**

5-tert-Butil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = metil; R2 = etil; R3 = tert-butil)

Korak 7:

Prema postupku M8, 0,66 g (3,3 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,5 g (3,3 mmol) 1-amino-3,3-dimetil-butan-2-on-hidroklorida (*J. Org. Chem.*, 53, 5, 1113-1114, (1988.)), kako bi se dobilo 0,72 g (73,5 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

R<sub>f</sub> (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) = 0,88;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,6 ppm (1H, bs); 4,5 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, q); 2,6 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t); 1,3 ppm (9H, s).

Korak 8:

Prema postupku M11, 0,71 g (2,4 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 1,43 g željeza i 0,24 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo 0,27 g (46 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 120 °C;

MS (ES+), m/z = 249;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 6,6 ppm (1H, t); 4,5 ppm (2H, q); 3,7 ppm (2H, d); 2,3 ppm (3H, s); 1,4 ppm (3H, t); 1,2 ppm (9H, s).

**Primjer 34**

3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = butil; R2 = etil; R3 = fenil)

Korak 7:

Prema postupku M8, 1 g (4,1 mmol) 5-butil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,7 g (4,1 mmol) 2-aminoacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 1,25 g (86 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), m/z = 359;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 ppm (2H, d); 7,8 ppm (1H, bs); 7,7 ppm (1H, m); 7,5 ppm (2H, m); 5,0 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, q); 3,0 ppm (2H, m); 1,7 ppm (2H, m); 1,5 ppm (5H, m); 1,0 ppm (3H, t).

Korak 8:

Prema postupku M11, 1,25 g (3,5 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira s 2,1 g željeza i 0,5 ml 36 % HCl u smjesi etanol/voda, kako bi se dobilo očekivani proizvoda D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 105,4 °C;

MS (ES+), m/z = 311;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 ppm (2H, m); 7,5 ppm (3H, m); 4,6 ppm (2H, q); 4,1 ppm (2H, d); 2,8 ppm (2H, m); 1,9-1,2 ppm (7H, m); 1,0 ppm (3H, t).

**Primjer 35**

5-*tert*-Butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = izopropil; R2 = etil; R3 = *tert*-butil)

**Korak 7:**

Prema postupku M9, 0,4 g (1,76 mmol) 2-etil-5-izopropil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,266 g (1,76 mmol) 1-amino-3,3-dimetilbutan-2-on-hidroklorida (*J. Org. Chem.*, 53, 5, 1113-1114, (1988.)), kako bi se dobilo 0,38 g (67 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 325.

**Korak 8:**

Prema postupku M12, 0,38 g (1,17 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 1,32 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,22 g (68 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 277;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,2 ppm (1H, t); 4,4 ppm (2H, q); 3,6 ppm (2H, d); 3,1 ppm (1H, m); 1,3 ppm (3H, t); 1,25 ppm (6H, d); 1,2 ppm (9H, s).

**Primjer 36**

1-Etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = izopropil; R2 = etil; R3 = *p*-tolil)

**Korak 7:**

Prema postupku M9, 0,4 g (1,76 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,327 g (1,76 mmol) 2-amino-1-*p*-toliletanon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,32 g (51 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 359;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,9 ppm (2H, d); 7,7 ppm (1H, bs); 7,3 ppm (2H, d); 5,0 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, q); 3,6 ppm (1H, m); 2,4 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t); 1,3 ppm (6H, d).

**Korak 8:**

Prema postupku M12, 0,32 g (1,17 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu, s 1,01 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,13 g (47 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 311;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,2 ppm (1H, t); 7,9 ppm (2H, d); 7,3 ppm (2H, d); 4,4 ppm (2H, q); 4,0 ppm (2H, d); 3,2 ppm (1H, m); 2,3 ppm (3H, s); 1,3 ppm (3H, t); 1,2 ppm (6H, d).

**Primjer 37**

4-(1-Etil-3-izopropil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril  
(R1 = izopropil; R2 = etil; R3 = 4-cijanofenil)

**Korak 7:**

Prema postupku M9, 0,4 g (1,76 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,346 g (1,76 mmol) 4-(2-aminoetanil)benzonitril-hidroklorida (*Yakugaku Zasshi*, 72, 305-307, (1952.)), kako bi se dobilo 0,27 g (41 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES–),  $m/z$  = 368;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,1 ppm (2H, d); 7,8 ppm (2H, d); 7,75 ppm (1H, bs); 5,0 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, m); 3,5 ppm (1H, m); 1,5 ppm (3H, m); 1,3 ppm (6H, m).

**Korak 8:**

Prema postupku M12, 0,27 g (0,7 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 0,82 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,077 g (33 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 322;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,3 ppm (1H, t); 8,2 ppm (2H, m); 8,0 ppm (2H, m); 4,45 ppm (2H, q); 4,05 ppm (2H, m); 3,2 ppm (1H, m); 1,4 ppm (3H, t); 1,3 ppm (6H, d).

**Primjer 38**

1-Etil-3-izopropil-5-(4-pirolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = izopropil; R2 = etil; R3 = 4-(1-pirolidil)fenil)

Sinteza  $\alpha$ -aminoketona B, gdje R3 = 4-(1-pirolidinil)fenil:

Prema postupku M6, 16,1 g (60 mmol) 2-brom-1-(4-(1-pirolidinil)fenil)etanona pomiješa se s 8,75 g (62,4 mmol) heksametilentetramina u 240 ml kloroforma. Smjesu se 4 sata grije na 48 °C, zatim filtrira na sobnoj temperaturi. Talog se prebaci u 88 ml etanola i 44 ml 36 % klorovodične kiseline. Nakon miješanja preko noći na sobnoj temperaturi reakcijski medij se filtrira. Filtrat se otpari do suhog kako bi se dobilo ulje koje kristalizira iz etanola. Nakon filtriranja, ispiranja taloga s 20 ml vode i sušenja dobije se 6,3 g (43 %) 2-amino-1-(4-(1-pirolidin)fenil)-etanon-hidroklorida u obliku praha bež boje, koji sadrži 3 %, težinski,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

$^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz): 8,1 ppm (3H, s); 7,65 ppm (2H, d); 6,45 ppm (2H, d); 4,2 ppm (2H, m); 3,2 ppm (4H, m); 1,8 ppm (4H, t).

**Korak 7:**

Prema postupku M9, 0,4 g (1,76 mmol) 2-etil-5-izopropil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,437 g (1,76 mmol) 2-amino-1-(4-(1-pirolidin)fenil)-etanon-hidroklorida (97 %), kako bi se dobilo 0,36 g (49 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 414.

**Korak 8:**

Prema postupku M12, 0,36 g (0,87 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 0,98 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,143 g (45 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 366;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz): 8,2 ppm (1H, t); 7,9 ppm (2H, d); 6,6 ppm (2H, d); 4,4 ppm (2H, q); 3,95 ppm (2H, d); 3,3 ppm (4H, m); 3,2 ppm (1H, m); 2 ppm (4H, m); 1,35 ppm (3H, t); 1,3 ppm (6H, d).

**Primjer 39**

5-(2,4-Dimetoksifenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = izopropil; R2 = etil; R3 = 2,4-dimetoksifenil)

**Korak 7:**

Prema postupku M9, 0,4 g (1,76 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,408 g (1,76 mmol) 2-amino-(2,4-dimetoksifenil)-etanon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,47 g (66 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 40;

**Korak 8:**

Prema postupku M12, 0,47 g (1,16 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 1,31 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,152 g (37 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 357;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,3 ppm (1H, t); 7,6 ppm (1H, d); 6,7 ppm (2H, m); 4,45 ppm (2H, q); 3,9 ppm (3H, s); 3,85 ppm (2H, d); 3,8 ppm (3H, s); 3,2 ppm (1H, m); 1,4 ppm (3H, t); 1,2 ppm (6H, d).

#### Primjer 40

5 5-*tert*-Butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = izopropil; R2 = propil; R3 = *tert*-butil)

#### Korak 7:

10 Prema postupku M9, 0,425 g (1,76 mmol) 5-izopropil-4-nitro-2-propil-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,267 g (1,76 mmol) 1-amino-3,3-dimetilbutan-2-on-hidroklorida (*J. Org. Chem.*, 53, 5, 1113-1114, (1988.)), kako bi se dobilo 0,43 g (72 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), *m/z* = 33.

15

#### Korak 8:

Prema postupku M12, 0,43 g (1,27 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 1,43 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,236 g (64 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

20

MS (ES+), *m/z* = 291;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,25 ppm (1H, bs); 4,4 ppm (2H, bs); 3,6 ppm (2H, bs); 3,2 ppm (1H, m); 1,8 ppm (2H, m); 1,3 ppm (6H, d); 1,25 ppm (9H, s); 0,85 ppm (3H, t).

#### 25 Primjer 41

3-Izopropil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = izopropil; R2 = propil; R3 = *p*-tolil)

#### Korak 7:

30

Prema postupku M9, 0,425 g (1,76 mmol) 5-izopropil-4-nitro-2-propil-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,327 g (1,76 mmol) 2-amino-1-*p*-toliletanon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,37 g (57 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

35 MS (ES+), *m/z* = 373.

#### Korak 8:

Prema postupku M12, 0,37 g (1 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 1,12 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,176 g (55 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

40

MS (ES+), *m/z* = 325;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,1 ppm (1H, t); 7,7 ppm (2H, d); 7,1 ppm (2H, d); 4,25 ppm (2H, t); 3,8 ppm (2H, d); 3,1 ppm (1H, m); 2,2 ppm (3H, s); 1,6 ppm (2H, m); 1,1 ppm (6H, d); 0,7 ppm (3H, t).

45

#### Primjer 42

4-(3-Izopropil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril  
(R1 = izopropil; R2 = propil; R3 = 4-cijanofenil)

#### Korak 7:

50

Prema postupku M9, 0,425 g (1,76 mmol) 5-izopropil-4-nitro-2-propil-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,346 g (1,76 mmol) 4-(2-aminoetanil)benzonitril-hidroklorida (*Yakugaku Zasshi*, 72, 305-307, (1952.)), kako bi se dobilo 0,32 g (48 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

55

MS (ES+), *m/z* = 384;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,1 ppm (2H, d); 7,85 ppm (2H, d); 7,7 ppm (1H, bs); 5,0 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, m); 3,6 ppm (1H, m); 1,9 ppm (2H, m); 1,3 ppm (6H, d); 0,9 ppm (3H, m).

#### 60 Korak 8:

Prema postupku M12, 0,32 g (0,834 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 0,94 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,076 g (27 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 336;

5  $^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz): 8,3 ppm (1H, bs); 8,15 ppm (2H, m); 8,0 ppm (2H, m); 4,4 ppm (2H, q); 4,05 (2H, m); 3,2 ppm (1H, m); 1,8 ppm (2H, m); 1,3 ppm (6H, d); 0,9 ppm (3H, t).

#### Primjer 43

10 5-(2,4-Dimetoksifenil)-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = izopropil; R2 = propil; R3 = 2,4-dimetoksifenil)

#### Korak 7:

15 Prema postupku M9, 0,425 g (1,76 mmol) 5-izopropil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,407 g (1,76 mmol) 2-amino-1-(2,4-dimetoksifenil)etanon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,54 g (73 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 41.

#### 20 Korak 8:

Prema postupku M12, 0,54 g (1,29 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 1,46 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,246 g (51 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

25 MS (ES+),  $m/z$  = 371;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz): 8,3 ppm (1H, bs); 7,55 (1H, m); 6,7 ppm (2H, m); 4,4 ppm (2H, t); 3,9 ppm (3H, s); 3,8 ppm (5H, m); 3,2 ppm (1H, m); 1,8 ppm (2H, m); 1,3 ppm (6H, m); 0,8 ppm (3H, m).

#### Primjer 44

30 3,5-Di-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = *tert*-butil; R2 = etil; R3 = *tert*-butil)

#### Korak 7:

35 Prema postupku M9, 0,429 g (1,76 mmol) 5-*tert*-butil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,267 g (1,76 mmol) 1-amino-3,3-dimetilbutan-2-on-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,37 g (62 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 339.

#### 40 Korak 8:

Prema postupku M12, 0,37 g (1,09 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 1,23 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,17 g (54 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

45 MS (ES+),  $m/z$  = 291;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz): 8,2 ppm (1H, t); 4,4 ppm (2H, q); 3,5 ppm (2H, d); 1,35 ppm (9H, s); 1,3 ppm (3H, t); 1,2 ppm (9H, s).

50

**Primjer 45**

3-*tert*-Butil-1-etil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = *tert*-butil; R2 etil; R3 = *p*-tolil)

**Korak 7:**

Prema postupku M9, 0,425 g (1,76 mmol) 5-*tert*-butil-2-etil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,327 g (1,76 mmol) 2-amino-1-*p*-toliletanon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,39 g (60 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 373.

**Korak 8:**

Prema postupku M12, 0,39 g (1,05 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 1,18 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,181 g (53 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 325;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,25 ppm (1H, t); 7,9 ppm (2H, d); 7,3 ppm (2H, d); 4,4 ppm (2H, q); 4,0 ppm (2H, d); 2,35 ppm (3H, s); 1,4 ppm (9H, s); 1,35 ppm (3H, t).

**Primjer 46**

4-(3-*tert*-Butil-1-etil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril  
(R1 = *tert*-butil; R2 = etil; R3 = 4-cijanofenil)

**Korak 7:**

Prema postupku M9, 0,425 g (1,76 mmol) 5-*tert*-butil-2-etil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,346 g (1,76 mmol) 4-(2-aminoetanoil)benzonitril-hidroklorida (*Yakugaku Zasshi*, 72, 305-307, (1952.)), kako bi se dobilo 0,33 g (49 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 384;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,1 ppm (2H, d); 7,8 ppm (2H, d); 5,0 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, m); 1,5-1,4 ppm (12H, m).

**Korak 8:**

Prema postupku M12, 0,33 g (0,86 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 0,97 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,091 g (32 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 336;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,3 ppm (1H, t); 8,2 ppm (2H, d); 8,0 ppm (2H, d); 4,45 ppm (2H, m); 4,0 ppm (2H, d); 1,4 ppm (9H, s); 1,35 ppm (3H, t).

**Primjer 47**

3-*tert*-Butil-5-(2,4-dimetoksifenil)-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = *tert*-butil; R2 = etil; R3 = 2,4-dimetoksifenil)

**Korak 7:**

Prema postupku M9, 0,425 g (1,76 mmol) 5-*tert*-butil-2-etil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,407 g (1,76 mmol) 2-amino-1-(2,4-dimetoksifenil)etanon-hidroklorida (*J. Chem. Res. Miniprint.*, 7, 1581-1597, (1989.)), kako bi se dobilo 0,56 g (76 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 419.

Korak 8:

Prema postupku M12, 0,56 g (1,34 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 1,51 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,112 g (23 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), m/z = 371;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,2 ppm (1H, t); 7,4 ppm (1H, s); 6,5 ppm (2H, m); 4,3 ppm (2H, m); 3,75 ppm (3H, s); 3,65 ppm (5H, bs); 1,2 ppm (9H, s); 1,15 ppm (3H, t).

**Primjer 48**

3,5-Di-*tert*-butil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = *tert*-butil; R2 = propil; R3 = *tert*-butil)

Korak 7:

Prema postupku M9, 0,449 g (1,76 mmol) 5-*tert*-butil-2-etil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,267 g (1,76 mmol) 1-amino-3,3-dimetilbutan-2-on-hidroklorida (*J. Org. Chem.*, 53, 5, 1113-1114, (1988.)), kako bi se dobilo 0,42 g (68 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), m/z = 353.

Korak 8:

Prema postupku M12, 0,42 g (1,2 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 1,34 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,154 g (42 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), m/z = 305;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,2 ppm (1H, t); 4,3 ppm (2H, t); 3,55 ppm (2H, d); 1,7 ppm (2H, m); 1,4 ppm (9H, s); 1,2 ppm (9H, s); 0,8 ppm (3H, t).

**Primjer 49**

3-*tert*-Butil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = *tert*-butil; R2 = propil; R3 = *p*-tolil)

Korak 7:

Prema postupku M9, 0,449 g (1,76 mmol) 5-*tert*-butil-4-nitro-2-propil-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,327 g (1,76 mmol) 2-amino-1-*p*-tolilctanon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,43 g (63 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), m/z = 387.

Korak 8:

Prema postupku M12, 0,43 g (1,27 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 1,26 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,163 g (43 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), m/z = 339;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,3 ppm (1H, t); 7,9 ppm (1H, m); 7,3 ppm (2H, m); 4,4 ppm (2H, t); 4,0 ppm (2H, d); 2,4 ppm (3H, s); 1,8 ppm (2H, t); 1,4 ppm (9H, s); 0,85 ppm (3H, t).

**Primjer 50**

4-(3-*tert*-Butil-8-okso-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril  
(R1 = *tert*-butil; R2 = propil; R3 = 4-cijanofenil)

5 Korak 7:

Prema postupku M9, 0,449 g (1,76 mmol) 5-*tert*-butil-4-nitro-2-propil-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira 0,346 g (1,76 mmol) 4-(2-aminoetanoil)benzonitril-hidroklorida (*Yakagaku Zasshi*, 72, 305-307, (1952.)), kako bi se  
10 dobilo 0,36 g (51 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 396.

Korak 8:

15 Prema postupku M12, 0,36 g (0,9 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 1,02 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,116 g (37 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 350;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,35 ppm (1H, t); 8,2 ppm (2H, m); 8,0 ppm (2H, m); 4,4 ppm (2H, t); 4,0 ppm (2H, d);  
20 1,8 ppm (2H, m); 1,4 ppm (9H, s); 0,85 ppm (3H, t).

**Primjer 51**

3-*tert*-Butil-5-(2,4-dimetoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = *tert*-butil; R2 = propil; R3 = 2,4-dimetoksifenil)

25 Korak 7:

Prema postupku M9, 0,449 g (1,76 mmol) 5-*tert*-butil-4-nitro-2-propil-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,407 g (1,76 mmol) 2-amino-1-(2,4-dimetoksifenil)etanonom (*J. Chem. Res. Miniprint*, 7, 1581-1597, (1989.)), kako  
30 bi se dobilo 0,59 g (77 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 433.

Korak 8:

35 Prema postupku M12, 0,59 g (1,36 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 1,54 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,184 g (35 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 385;

40 <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,4 ppm (1H, t); 7,55 ppm (1H, m); 6,6 ppm (2H, t); 4,35 ppm (2H, q); 3,9 ppm (3H, s); 3,8 ppm (5H, m); 1,8 ppm (2H, m); 1,35 ppm (9H, s); 0,8 ppm (3H, t).

**Primjer 52**

3-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion  
(R1 = butil; R2 = etil; R3 = fenil)

45 (R1 = butil; R2 = etil; R3 = fenil)

Korak 9:

0,65 (2 mmol) 3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ona reagira s 1,77 g (4 mmol) Lawessonovog reagensa, te refluksira preko noći u toluenu, kako bi se dobilo 0,4 g (60 %) traženog tiolaktama tipa E  
50 (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (95/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone) = 0,65;

Talište = 151,5 °C;

55 MS (ES+),  $m/z$  = 327;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,8 ppm (1H, t); 8,0 ppm (2H, m); 7,4 ppm (3H, m); 4,8 ppm (2H, q); 4,2 ppm (2H, d); 2,8 ppm (2H, m); 1,7 ppm (2H, m); 1,5 ppm (3H, m); 1,4 ppm (2H, m); 0,9 ppm (3H, t).

**Primjer 53**

1-Etil-3-metil-5-pirid-3-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 3-piridil)

5 **Korak 7:**

Prema postupku M8, 1,9 g (9,5 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 2 g (9,5 mmol) 2-amino-1-pirid-3-iletanon-hidroklorida (*Chem. Pharm. Bull.*, 32, 7, 2536-2543, (1984.); *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1468-1472, (1945.)), kako bi se dobilo 2,2 g (73 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

10

$R_f$  (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,27;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 9,55 ppm (1H, t); 9,2 ppm (1H, s); 8,8 ppm (1H, d); 7,95 ppm (2H, m); 5,0 ppm (2H, d); 4,2 ppm (2H, q); 2,4 ppm (3H, s); 1,4 ppm (3H, t).

15 **Korak 8:**

Prema postupku M12, 1,1 g (3,47 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 3,9 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,26 g (28 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

20 Talište = 178 °C;

MS (ES+), m/z = 270;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 9,2 ppm (1H, s); 8,7 ppm (1H, d); 8,4 ppm (1H, d); 8,3 ppm (1H, t); 7,5 ppm (1H, dd); 4,4 ppm (2H, q); 4,1 ppm (2H, d); 2,3 ppm (3H, s); 1,4 ppm (3H, t).

25 **Primjer 54**

1-Etil-3-metil-5-pirid-2-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 2-piridil)

30 **Korak 7:**

Prema postupku M8, 1,9 g (9,5 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 2 g (9,5 mmol) 2-amino-1-pirid-2-iletanon-hidroklorida (*J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1468-1472, (1945.); *J. Chem. Soc.*, 753, (1938.)), kako bi se dobilo 2,2 g (73 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

35  $R_f$  (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,38;

MS (ES+), m/z = 318;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 9,5 ppm (1H, bs); 8,8 ppm (1H, m); 8,0 ppm (2H, m); 7,7 ppm (1H, m); 5,0 ppm (2H, d); 4,2 ppm (2H, q); 2,4 ppm (3H, s); 1,4 ppm (3H, t).

40 **Korak 8:**

Prema postupku M12, 1,1 g (3,47 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 3,9 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,19 g (20 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

45 Talište = 153 °C;

MS (ES+), m/z = 270;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,7 ppm (H, d); 8,3 ppm (2H, m); 8,0 ppm (1H, t); 7,5 ppm (1H, dd); 4,5 ppm (2H, q); 4,4 ppm (2H, d); 2,3 (3H, s); 1,4 ppm (3H, t).

50 **Primjer 55**

1-Etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid  
(R1 = metil; R2 = etil; R3 = fenil)

55 **Korak 10:**

Prema postupku M13, 2 g (7 mmol) 1-etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-iona 1 sat reagira s 0,21 g 80 % natrij-hidrida u THF-u pod refluksom, nakon čega slijedi dodavanje 0,52 ml metil-jodida na sobnoj temperaturi. Smjesu se 2 sata refluksira kako bi se dobilo 2,1 g (100 %) očekivanog metilsulfanila G (vidjeti Shemu 1).

60

MS (ES+), m/z = 299;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,1 ppm (2H, d); 7,5 ppm (3H, m); 4,5 ppm (4H, m); 2,5 ppm (3H, s); 2,4 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

**Korak 11:**

0,5 g (1,67 mmol) metilsulfanil G reagira s 0,14 g (2 ekviv.) cijanamida kako bi se dobilo 0,29 g (60 %) traženog produkta F (vidjeti Shemu 1).

R<sub>f</sub> (95/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) = 0,32;

Talište = 280 °C;

MS (ES+), m/z = 293;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 9,5 ppm (1H, s); 8,2 ppm (2H, m); 7,5 ppm (3H, m); 4,5 ppm (2H, q); 4,2 ppm (2H, s); 2,3 ppm (3H, s); 1,4 ppm (3H, t).

**Primjer 56**

N-[4-(1-Etil-3-metil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]-(fenilsulfonyl)benzensulfonamid (R1 = metil; R2 = etil; R3 = 4-N-(fenilsulfonyl)-benzensulfonamidfenil)

U tikvicu s okruglim dnom prebaci se 0,2 g (0,7 mol) 5-(4-aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona, te se doda 10 ml acetonitrila, a zatim 0,158 g (1,41 mol) 1,4-diazabicyclo[2.2.2]oktana i 0,116 ml (0,91 mmol) benzensulfonyl-klorida. Reakcijsku smjesu preko se noći miješa na sobnoj temperaturi, a zatim otpari do suhog kako bi se dobilo 0,54 g uljastog spoja. Ovaj sirovi produkt pročisti se *flash*-kromatografijom uz upotrebu sljedećeg elucijskog gradijenta: od CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> do 98/2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanola. Nakon otparavanja i kristalizacije iz metanola dobije se 0,19 g (48 %) žutog praha.

MS (ES+), m/z = 564;

Talište > 230 °C;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,5 ppm (3H, t); 2,4 ppm (3H, s); 4,1 ppm (2H, m); 4,55 ppm (2H, q); 6,25 ppm (1H, m); 7,1 ppm (2H, m); 7,6 ppm (4H, m); 7,7 ppm (2H, m); 7,85 (6H, m).

**Primjer 57**

3-tert-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-iliden-cijanamid (R1 = tert-butil; R2 = etil; R3 = fenil)

**Korak 10:**

Prema postupku M13, 1,65 g (5,05 mmol) 3-tert-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-iona reagira s 0,15 g 80 % natrij-hidrida, 1 sat u THF-u pod refluksom, nakon čega slijedi dodavanje 0,38 ml metil-jodida na sobnoj temperaturi. Smjesu se 2 sata refluksira, kako bi se dobilo 1,55 g (90 %) očekivanog metilsulfanila G (vidjeti Shemu 1).

**Korak 11:**

0,5 g (1,47 mmol) metilsulfanil G reagira s 0,12 g (2 ekviv.) cijanamida, kako bi se dobilo 0,185 g (38 %) očekivanog produkta tipa F (vidjeti Shemu 1).

R<sub>f</sub> (95/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol) = 0,57;

Talište = 250 °C;

MS (ES+), m/z = 335;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 9,5 ppm (1H, s); 8,1 ppm (2H, d); 7,5 ppm (3H, d); 4,5 ppm (2H, q); 4,2 ppm (2H, bs); 1,4 ppm (6H, s); 1,35 ppm (3H, m).

**Primjer 58**

1-Ciklopropilmetil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = metil; R2 = ciklopropilmetil; R3 = fenil)

**Korak 5:**

Prema postupku M5, 1,9 g (9,5 mmol) etil-3-metil-4-nitro-1*H*-5-pirazolkarboksilata (dostupan na tržištu) reagira s 5 g (37 mmol) (brommetil)ciklopropana (dostupan na tržištu) u prisustvu 1,43 g (9,5 mmol) natrij-jodida, kako bi se dobilo 1,14 g (48 %) pirazola A5 (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (80/20 cikloheksan/EtOAc) = 0,47;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 4,45 ppm (2H, q); 4,05 ppm (2H, d); 2,5 ppm (3H, s); 1,4 ppm (3H, t); 1,3 ppm (1H, m); 0,6 ppm (2H, m); 0,4 ppm (2H, m).

**Korak 6:**

1,14 g (4,5 mmol) pirazola A5 (vidjeti Shemu 1) reagira s 0,27 g (6,75 mmol) natrij-hidroksida u smjesi metanola i vode, kako bi se dobilo 0,93 g (91 %) pirazola tipa A (vidjeti Shemu 1).

MS ( $\text{ES}^-$ ),  $m/z$  = 224.

**Korak 7:**

Prema postupku M9, 0,5 g (2,22 mmol) 2-(ciklopropilmetil)-5-metil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,38 g (2,22 mmol) 2-aminoacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 1 g spoja C (vidjeti Shemu 1).

MS ( $\text{ES}^+$ ),  $m/z$  = 343.

**Korak 8:**

Prema postupku M12, 1 g (2,9 mmol) spoja C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 2,5 g (11 mmol) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,17 g (27 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (90/10  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /aceton) = 0,42;

MS ( $\text{ES}^+$ ),  $m/z$  = 295;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,95 ppm (2H, m); 7,5 ppm (3H, m); 6,15 ppm (1H, t); 4,4 ppm (2H, d); 4,1 ppm (2H, d); 2,45 ppm (3H, s); 1,45 ppm (1H, m); 0,5 ppm (2H, m); 0,45 ppm (2H, m).

**Primjer 59**

1-Alil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = metil; R2 = alil; R3 = fenil)

**Korak 5:**

Prema postupku M5, 2,5 g (12,5 mmol) etil-3-metil-4-nitro-1*H*-5-pirazolkarboksilata (dostupan na tržištu) reagira s 1,09 g (12,5 mmol) alil-bromida (dostupan na tržištu) u prisustvu 0,38 g (12,5 mmol) 80 % natrij-hidrida u 1,2-dimetoksietanu, kako bi se dobilo 0,35 g (12 %) pirazola A5 (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (70/30 cikloheksan/EtOAc) = 0,53;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 5,9-6 ppm (1H, m); 5,3 ppm (1H, d); 5,2 ppm (1H, d); 4,8 ppm (2H, d); 4,45 ppm (2H, q); 2,5 ppm (3H, s); 1,4 ppm (3H, t).

**Korak 6:**

0,35 g (1,46 mmol) pirazola A5 (vidjeti Shemu 1) reagira s 0,09 g (2,25 mmol) natrij-hidroksida u smjesi metanola i vode, kako bi se dobilo 0,071 g (23 %) pirazola tipa A (vidjeti Shemu 1).

MS ( $\text{ES}^-$ ),  $m/z$  = 210.

**Korak 7:**

Prema postupku M9, 0,071 g (0,34 mmol) 2-alil-5-metil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,058 g (0,34 mmol) 2-aminoacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo 0,174 g spoja C (vidjeti Shemu 1).

Korak 8:

Prema postupku M12, 0,174 g (0,5 mmol) spoja C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 0,38 g (1,68 mmol) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,01 g (11 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,30;

MS (ES<sup>+</sup>),  $m/z$  = 281.

**Primjer 60**

1-Etil-3-metil-5-(4-trifluormetilfenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 4-trifluormetilfenil)

Korak 7:

Prema postupku M9, 0,33 g (1,67 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,4 g (1,67 mmol) 2-amino-1-(4-trifluormetilfenil)etanon-hidroklorida (*J. Am. Chem. Soc.*, 75, 5884-5886, (1953.); *J. Org. Chem.*, 42, 5, 868-871, (1977.)), kako bi se dobilo sirovi amid tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES<sup>−</sup>),  $m/z$  = 383;

Korak 8:

Prema postupku M12, 0,64 g (1,67 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 1,9 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,153 g (27 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,22;

Talište = 195 °C;

MS (ES<sup>+</sup>),  $m/z$  = 337;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,4 ppm (1H, t); 8,3 ppm (2H, d); 8,0 ppm (2H, d); 4,5 ppm (2H, q); 4,1 ppm (2H, d); 2,4 ppm (3H, s); 1,4 ppm (3H, t).

**Primjer 61**

1-Etil-3-izopropil-5-(4-trifluormetilfenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = izopropil; R2 = etil; R3 = 4-trifluormetilfenil)

Korak 7:

Prema postupku M9, 0,38 g (1,67 mmol) 2-etil-5-izopropil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,4 g (1,67 mmol) 2-amino-1-(4-trifluormetilfenil)etanon-hidroklorida (*J. Am. Chem. Soc.*, 75, 5884-5886, (1953.); *J. Org. Chem.*, 42, 5, 868-871, (1977.)), kako bi se dobilo sirovi amid tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES<sup>−</sup>),  $m/z$  = 411.

Korak 8:

Prema postupku M12, 0,69 g (1,67 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 1,9 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,161 g (26,5 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,28;

Talište = 133 °C;

MS (ES<sup>+</sup>),  $m/z$  = 364;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,3 ppm (1H, t); 8,2 ppm (2H, d); 7,9 ppm (2H, d); 4,4 ppm (2H, q); 4,0 ppm (2H, d); 3,3 ppm (1H, m); 1,4-1,3 ppm (9H, m).

**Primjer 62**

1-Etil-3-metil-5-(4-trifluormetilfenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = *tert*-butil; R2 = etil; R3 = 4-trifluormetilfenil)

Korak 7:

Prema postupku M9, 0,4 g (1,67 mmol) 5-*tert*-butil-2-etil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,4 g (1,67 mmol) 2-amino-1-(4-trifluormetilfenil)-etanon-hidroklorida (*J. Am. Chem. Soc.*, 75, 5885-5886, (1953.); *J. Org. Chem.*, 42, 5, 868-871, (1977.)), kako bi se dobilo sirovi amid tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES<sup>-</sup>),  $m/z$  = 425.

Korak 8:

Prema postupku M12, 0,712 g (1,67 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 1,9 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,14 g (22 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,33;

Talište = 144 °C;

MS (ES<sup>+</sup>),  $m/z$  = 379;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,3 ppm (1H, t); 8,2 ppm (2H, d); 7,9 ppm (2H, d); 4,4 ppm (2H, q); 4,1 ppm (2H, d); 1,4 ppm (9H, s); 1,35 ppm (3H, t).

**Primjer 63**

3-Izopropil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion

(R1 = izopropil; R2 = propil; R3 = *p*-tolil)

Korak 9:

0,9 g (2,7 mmol) 3-izopropil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ona reagira s 2,24 g (5,53 mmol) Lawessonovog reagensa, te preko noći refluksira u toluenu, kako bi se dobilo 0,73 g (77 %) tiolaktama tipa E (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,22;

Talište = 162,9 °C;

MS (ES<sup>+</sup>),  $m/z$  = 340,9;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,9 ppm (3H, t); 1,35 ppm (6H, m); 1,9 ppm (2H, m); 2,4 ppm (3H, s); 3,3 ppm (1H, m); 4,15 ppm (2H, m); 4,75 ppm (2H, m); 7,2 ppm (2H, d); 7,9 ppm (2H, d); 8,65 ppm (1H, m).

**Primjer 64**

3,5-Di-*tert*-butil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion

(R1 = *tert*-butil; R2 = propil; R3 = *tert*-butil)

Korak 9:

1,5 g (4,9 mmol) 3,5-di-*tert*-butil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ona reagira s 4 g (9,8 mmol) Lawessonovog reagensa, te preko noći refluksira u toluenu, kako bi se dobilo 1,4 g (90 %) tiolaktama tipa E (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (80/20 cikloheksan/EtOAc) = 0,54;

Talište = 205 °C;

MS (ES<sup>+</sup>),  $m/z$  = 321;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 9,0 ppm (1H, m); 4,7 ppm (2H, m); 1,9 ppm (2H, m); 1,4 ppm (9H, s); 1,25 ppm (9H, s); 0,9 ppm (3H, t).

**Primjer 65**5-tert-Butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tion(R1 = izopropil; R2 = propil; R3 = tert-butil)Korak 9:

0,35 g (1,2 mmol) 5-tert-butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona reagira s 0,98 g (2,4 mmol) Lawessonovog reagensa, te preko noći refluksira u toluenu, kako bi se dobilo 0,25 g (68 %) tiolaktama tipa E (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (70/30 cikloheksan/EtOAc) = 0,67;

Talište = 165 °C;

MS (ES+), m/z = 307;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,8 ppm (1H, m); 4,7 ppm (2H, m); 3,75 ppm (2H, m); 3,2 ppm (1H, m); 1,9 ppm (2H, m); 1,3 ppm (6H, d); 1,25 ppm (9H, s); 0,9 ppm (3H, t).

**Primjer 66**1-Etil-3-izopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tion(R1 = izopropil; R2 = etil; R3 = p-tolil)Korak 9:

0,62 g (2 mmol) 1-etil-3-izopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona reagira s 1,62 g (4 mmol) Lawessonovog reagensa, te preko noći refluksira u toluenu, kako bi se dobilo 0,567 g (87 %) tiolaktama tipa E (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (98/2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) = 0,46;

Talište = 178 °C;

MS (ES+), m/z = 327;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,5 ppm (1H, bs); 7,8 ppm (2H, d); 7,15 ppm (2H, d); 4,75 ppm (2H, q); 4,1 ppm (2H, bs); 3,2 ppm (1H, m); 2,3 ppm (3H, s); 1,4 ppm (3H, t); 1,3 ppm (6H, d).

**Primjer 67**5-tert-Butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-tion(R1 = izopropil; R2 = etil; R3 = tert-butil)Korak 9:

0,4 g (1,45 mmol) 5-tert-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona reagira s 1,17 g (2,9 mmol) Lawessonovog reagensa, te preko noći refluksira u toluenu, kako bi se dobilo 0,193 g (46 %) tiolaktama tipa E (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (98/2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) = 0,43;

Talište = 218 °C;

MS (ES+), m/z = 293;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 10,35 ppm (1H, bs); 4,65 ppm (2H, q); 3,9-3,3 ppm (2H, bs); 3,1 ppm (1H, m); 1,3 ppm (3H, t); 1,2 ppm (6H, d); 1,15 ppm (9H, s).

**Primjer 68**(±)-3-sec-Butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on(R1 = sec-butil; R2 = etil; R3 = fenil)

Sinteza pirazola (prema koracima 1, 2, 3, 5 i 6):

Korak 1:

U 200 ml bezvodnog metanola pod dušikom u obrocima se otapa 3,44 g (149,8 mmol) natrija na sobnoj temperaturi. Doda se 20,35 ml (149,8 mmol) dietil-oksalata u 60 ml bezvodnog etanola. Doda se 15 g (149,8 mmol) 3-metil-2-pentanona. Reakcijsku smjesu se 3 sata refluksira uz miješanje, zatim otpari do suhog; ostatak se prebaci u 300 ml HCl (1,2 N), te ekstrahira dietil-eterom (3 × 200 ml). Organsku fazu osuši se preko natrij-sulfata, te koncentrira kako bi se dobilo 26,1 g (89 %) bezbojnog ulja (spoj A1, vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (60/40  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /heptan) = 0,4;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0,9 ppm (3H, t); 1,1 ppm (3H, d); 1,4 ppm (3H, t); 1,5 ppm (1H, m); 1,7 ppm (1H, m); 2,4 ppm (2H, m); 4,3 ppm (2H, q); 6,4 ppm (1H, s); 14,6 ppm (1H, m).

#### Korak 2:

8,25 g (125 mmol) kalij-hidroksida otopi se u 120 ml vode, a reakcijski medij ohladi do 0 °C. U obrocima se dodaje 25 g (125 mmol) spoja A1 (vidjeti Shemu 1), a smjesu 15 minuta miješa na 0 °C. Doda se 16,3 g (130,11 mmol) hidrazin-sulfata, a smjesu 20 minuta miješa na 0 °C. Smjesu se preko noći miješa na sobnoj temperaturi, zatim se doda 200 ml vode, te smjesu ekstrahira diklormetanom ( $3 \times 200$  ml). Organsku fazu se ispere zasićenom otopinom NaCl ( $1 \times 200$  ml), te osuši preko natrij-sulfata i koncentrira. Dobije se 24,5 g praha.

Ovaj produkt pročisti se *flash*-kromatografijom (95/5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /aceton), kako bi se dobilo 17,6 g (68 %) bijelog praha (spoj A6, vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (95/5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /aceton) = 0,3;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0,85 ppm (3H, t); 1,3 ppm (3H, d); 1,35 ppm (3H, t); 1,6 ppm (1H, m); 2,8 ppm (1H, m); 4,4 ppm (2H, m); 6,6 ppm (1H, s); 11,6 ppm (1H, m).

#### Korak 3:

Prema postupku M3, u tikvicu s okruglim dnom doda se 20,7 g (89,95 mmol) bakar(II)-nitrat hemipentahidrata (2,5  $\text{H}_2\text{O}$ ) i 100 ml trifluoracetanhidrida, ovu smjesu se pod dušikom miješa 5 minuta, zatim se doda 17 g spoja A6 (vidjeti Shemu 1) (80,87 mmol) otopljenog u 100 ml kloroforma. Ovu smjesu se 5 sati refluksira, uz miješanje, pod dušikom. Produkt se pročisti *flash*-kromatografijom (98/2  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /aceton), kako bi se dobilo 20 g plavičastog ulja. Ovaj produkt se prebaci u 200 ml HCl (10 %), te ekstrahira dietil-eterom ( $3 \times 300$  ml), a organsku fazu osuši i koncentrira kako bi se dobilo 16,81 g (70 %) bezbojnog ulja (spoj A7, vidjeti Shemu 1).

MS (ES<sup>-</sup>),  $m/z$  = 239,91;

$R_f$  (97/3  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /aceton) = 0,3;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0,9 ppm (3H, t); 1,4 ppm (6H, m); 1,7 ppm (2H, m); 3,4 ppm (1H, m); 4,4 ppm (2H, q); 11,6 ppm (1H, m).

#### Korak 5:

Prema postupku M4, u tikvicu s okruglim dnom doda se 0,92 g (3,81 mmol) spoja A7 (vidjeti Shemu 1) i 0,5 ml (3,81 mmol) dietil-sulfata, te se ovu smjesu 1 sat i 30 minuta refluksira uz miješanje pod dušikom. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu doda se 6 g leda i 15 ml HCl (10 %), a smjesu miješa i zatim ekstrahira diklormetanom ( $3 \times 40$  ml). Organsku fazu se osuši i koncentrira kako bi se dobilo 1,1 g bezbojnog ulja. Ovaj produkt pročisti se *flash*-kromatografijom (gradijent: 9/1 do 7/3 cikloheksan/etil-acetata), kako bi se dobilo 0,8 g (78 %) bijelog praha (spoj A5, vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (80/20 cikloheksan/etil-acetat) = 0,3;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0,9 ppm (3H, t); 1,35 ppm (3H, m); 1,45 ppm (6H, m); 1,6 ppm (1H, m); 1,8 ppm (1H, m); 3,3 ppm (1H, m); 4,25 ppm (2H, q); 4,5 ppm (2H, q).

#### Korak 6:

8,3 g (33,80 mmol) spoja A5 (vidjeti Shemu 1) otopi se u 40 ml metanola, nakon čega se doda otopina 2 g (50,7 mmol) natrij-hidroksida u 40 ml vode. Ovu smjesu se 3 sata miješa na sobnoj temperaturi. Nakon otparavanja metanola ostatak se prebaci u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , doda se jednak volumen vode, a zatim uz miješanje doda koncentrirana (36 %) klorovodična kiselina do kiselog pH. Organsku fazu osuši se preko  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i koncentrira kako bi se dobilo 7,5 g (98 %) bijelog praha (spoj A, vidjeti Shemu 1).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0,9 ppm (3H, m); 1,3 ppm (3H, m); 1,5 ppm (3H, m); 1,6 ppm (1H, m); 1,8 ppm (1H, m); 3,3 ppm (1H, m); 4,5 ppm (2H, q); 9,3 ppm (1H, m).

#### Korak 7:

Prema postupku M9, 0,434 g (1,8 mmol) 5-*sec*-butil-2-etil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,309 g (1,8 mmol) 2-aminoacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo sirovi amid tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 359.

#### Korak 8:

Prema postupku M12, 0,65 g (1,8 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 3,25 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,14 g (25 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 311;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,9 ppm (2H, m); 7,4 ppm (3H, m); 7,2 ppm (1H, m); 4,5 ppm (2H, q); 4,1 ppm (2H, t); 3,1 ppm (1H, m); 1,8 ppm (1H, m); 1,7 ppm (1H, m); 1,4 ppm (3H, t); 1,3 ppm (3H, d); 0,8 ppm (3H, t).

#### Primjer 69

( $\pm$ )-3-*sec*-Butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = *sec*-butil; R2 = etil; R3 = 4-piridil)

Sintezu pirazola: vidjeti korake 1, 2, 3, 4, 5 i 6 Primjera 68.

#### Korak 7:

Prema postupku M9, 0,434 g (1,8 mmol) 5-*sec*-butil-2-etil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,376 g (1,8 mmol) 2-amino-1-pirid-4-iletanon-hidroklorida (*J. Med. Chem.*, 38, 17, 3342-3350, (1995.); *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1468-1472, (1945.)), kako bi se dobilo sirovi amid tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 359,8.

#### Korak 8:

Prema postupku M12, 0,65 g (1,8 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 3,25 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,135 g (24 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 86-88 °C;

MS (ES+),  $m/z$  = 312;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,8 ppm (2H, d); 7,8 ppm (2H, d); 7,2 ppm (1H, m); 4,6 ppm (2H, q); 4,1 ppm (2H, d); 3,1 ppm (1H, m); 1,9 ppm (1H, m); 1,7 ppm (1H, m); 1,5 ppm (3H, t); 1,4 ppm (3H, d); 0,9 ppm (3H, q).

#### Primjer 70

( $\pm$ )-3-*sec*-Butil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = *sec*-butil; R2 = propil; R3 = fenil)

Sinteza pirazola: vidjeti korake 1, 2 i 3 iz Primjera 68 i sljedeće korake 5 i 6.

#### Korak 5:

Prema postupku M5, u otopinu 6,4 g (26,53 mmol) spoja A7 (vidjeti Shemu 1) u 110 ml bezvodnog DMF-a doda se pod strujom dušika 4,90 g (66,32 mmol)  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ , a zatim slijedi dodavanje 6,5 ml (66,32 mmol) jodpropana. Reakcijski medij se 24 sata grije na 60 °C. Ohladi ga se na sobnu temperaturu, te prebaci u 100 ml HCl (1,2 N), a egzotermiju kontrolira ledenom kupelji. Nakon ekstrahiranja diklormetanom ( $3 \times 100$  ml) dobivenu organsku fazu ispere se zasićenom otopinom NaCl (100 ml), osuši preko  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i otpari do suhog, kako bi se dobilo 7 g uljastog spoja. Ovaj produkt pročisti se *flash*-kromatografijom (gradijent: 70/30 do 60/40 heptan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) kako bi se dobilo 5 g (66 %) bezbojnog ulja koje kristalizira (spoj A5, vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (50/50 heptan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0,3;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0,90 ppm (6H, m); 1,25 ppm (3H, m); 1,40 ppm (3H, m); 1,60 ppm (1H, m); 1,80 ppm (3H, m); 3,30 ppm (1H, m); 4,25 ppm (2H, q); 4,40 ppm (2H, q).

#### Korak 6:

4,94 g (18,41 mmol) spoja A5 (vidjeti Shemu 1) otopi se u 21 ml metanola, nakon čega se doda otopina 1,1 g (27,61 mmol) natrij-hidroksida u 21 ml vode. Ovu smjesu se 2 sata miješa na sobnoj temperaturi. Nakon otparavanja metanola ostatak se prebaci u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, te se doda jednak volumen vode, zatim se, uz miješanje, doda koncentrirana (36 %) klorovodična kiselina do kiselog pH. Organsku fazu osuši se preko Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i koncentrira kako bi se dobilo 4,5 g (96 %) bijelog praha (spoj A, vidjeti Shemu 1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,9 ppm (6H, m); 1,3 ppm (3H, d); 1,6 ppm (1H, m); 1,8 ppm (1H, m); 1,9 ppm (2H, m); 3,3 ppm (1H, m); 4,4 ppm (2H, q); 7,6 ppm (1H, m).

#### Korak 7:

Prema postupku M9, 0,46 g (1,8 mmol) 5-*sec*-butil-4-nitro-2-propil-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,31 g (1,8 mmol) 2-aminoacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo sirovi amid tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES<sup>+</sup>), m/z = 373.

#### Korak 8:

Prema postupku M12, 0,67 g (1,8 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 3,35 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,35 g (6 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES<sup>+</sup>), m/z = 325;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7,9 ppm (2H, m); 7,5 ppm (3H, m); 6,7 ppm (1H, m); 4,5 ppm (2H, m); 4,1 ppm (2H, m); 3,1 ppm (1H, m); 2,0-1,6 ppm (4H, m); 1,4 ppm (3H, d); 0,9 ppm (6H, m).

#### Primjer 71

(±)-3-*sec*-Butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = *sec*-butil; R2 = propil; R3 = 4-piridil)

Sinteza pirazola: vidjeti korake: 1, 2, 3, 5, 6 iz Primjera 70.

#### Korak 7:

Prema postupku M9, 0,46 g (1,76 mmol) 5-*sec*-butil-4-nitro-2-propil-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,376 g (1,8 mmol) 2-amino-1-pirid-4-iletanon-hidroklorida (*J. Med. Chem.*, 38, 17, 3342-3350, (1995.); *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1468-1472, (1945.)), kako bi se dobilo sirovi amid tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES<sup>+</sup>), m/z = 373,6.

#### Korak 8:

Prema postupku M12, 0,62 g (1,66 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 3,36 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,1 g (17,3 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 110 °C;

MS (ES<sup>+</sup>), m/z = 325,8;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,7 ppm (2H, d); 7,7 ppm (2H, d); 7,0 ppm (1H, t); 4,5 ppm (2H, q); 4,0 ppm (2H, d); 3,1 ppm (1H, m); 1,9 ppm (2H, m); 1,8 ppm (1H, m); 1,7 ppm (1H, m); 1,3 ppm (3H, d); 0,9 ppm (3H, m); 0,8 ppm (3H, m).

**Primjer 72**3-Cikloheksil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on(R1 = cikloheksil; R2 = etil; R3 = fenil)

- 5 Sinteza pirazola: vidjeti sljedeće korake 1, 2, 3, 5 i 6.

Korak 1:

- 10 U 250 ml bezvodnog etanola pod dušikom na sobnoj temperaturi u obrocima se otopi 2,46 g (107 mmol) natrija. Doda se 14,52 ml (107 mmol) dietil-oksalata u 60 ml bezvodnog etanola. Doda se 15 g (107 mmol) acetilcikloheksana. Reakcijsku smjesu se 3 sata refluksira uz miješanje pod dušikom, te otpari do suhog, a ostatak prebaci u 300 ml HCl (1,2 N) i ekstrahira dietil-eterom (3 × 200 ml). Organsku fazu osuši se preko natrij-sulfata, te koncentrira kako bi se dobilo 23,2 g (96 %) bezbojnog ulja (spoj A1, vidjeti Shemu 1).

- 15  $R_f$  (60/40 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/*n*-heptan) = 0,1;  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,3 ppm (8H, m); 1,8 ppm (5H, m); 2,35 ppm (1H, m); 4,3 ppm ((2H, q); 6,4 ppm (1H, s); 14,6 ppm (1H, m).

Korak 2:

- 20 7 g (104 mmol) kalij-hidroksida otopi se u 110 ml vode, a reakcijski medij ohladi do 0 °C. U obrocima se dodaje 25 g (110 mmol) spoja A1 (vidjeti Shemu 1), te smjesu 15 minuta miješa na 0 °C. Doda se 13,5 g (104 mmol) hidrazin-sulfata, te se smjesu 20 minuta miješa na 0 °C. Dobivenu smjesu preko noći se miješa na sobnoj temperaturi, zatim se doda 200 ml vode, te se smjesu ekstrahira diklormetanom (3 × 200 ml). Dobivenu organsku fazu ispere se zasićenom otopinom NaCl (1 × 200 ml), osuši preko natrij-sulfata i koncentrira. Dobije se 23,4 g praha.

Ovaj produkt pročisti se *flash*-kromatografijom (gradijent: 97/3 do 90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona), kako bi se dobilo 15 g (61 %) bijelog praha (spoj A6, vidjeti Shemu 1).

- 30  $R_f$  (95/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,3;  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,35 ppm (8H, m); 1,7 ppm (3H, m); 1,95 ppm (2H, m); 2,7 ppm (1H, m); 4,3 ppm (2H, q); 6,6 ppm (1H, s); 11,8 ppm (1H, m).

Korak 3:

- 35 Prema postupku M3, 12,77 g (54,83 mmol) bakar(II)-nitrat hemipentahidrata (2,5 H<sub>2</sub>O) i 100 ml trifluoracetanhidrida doda se u tikvicu s okruglim dnom, te se ovu smjesu 5 minuta miješa pod dušikom, zatim se doda 11,1 g spoja A6 (vidjeti Shemu 1) (49,93 mmol) otopljenog u 100 ml kloroforma. Ovu smjesu se 5 sati refluksira pod dušikom uz miješanje. Nakon otparavanja do suhog dobije se 18,6 g plavičastog ulja. Ovaj produkt prebaci se u 200 ml HCl (10 %), zatim ekstrahira eterom (3 × 300 ml), te se organsku fazu osuši i koncentrira kako bi se dobilo 16,1 g bezbojnog ulja. Ovaj produkt pročisti se *flash*-kromatografijom (98/2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) kako bi se dobilo 7,1 g (53 %) bijelog praha (spoj A7, vidjeti Shemu 1).

- 45  $R_f$  (97/3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,3;  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,40 ppm (8H, m); 1,8 ppm (3H, m); 2,0 ppm (2H, m); 3,3 ppm (1H, m); 4,4 ppm (2H, q); 8,85 ppm (1H, m).

Korak 5:

- 50 Prema postupku M4, 1,02 g (3,81 mmol) spoja A7 (vidjeti Shemu 1) i 0,5 ml (3,81 mmol) dietil-sulfata doda se u tikvicu s okruglim dnom, te se ovu smjesu 1 sat i 30 minuta refluksira uz miješanje pod dušikom. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu doda se 6 g leda i 15 ml HCl (1,2 N), te se ovu smjesu miješa i zatim ekstrahira diklormetanom (3 × 40 ml). Organsku fazu se osuši i koncentrira kako bi se dobilo 1,1 g bezbojnog ulja. Ovaj produkt pročisti se *flash*-kromatografijom (5/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heptan) kako bi se dobilo 0,53 g (53 %) bijelog praha (spoj A5, vidjeti Shemu 1).

- 55  $R_f$  (9/1 cikloheksan/etil-acetat) = 0,3;  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,4 ppm (11H, m); 1,8 ppm (3H, m); 1,95 ppm (2H, m); 3,1 ppm (1H, m); 4,25 ppm (2H, q); 4,5 ppm (1H, q).

60 Korak 6:

5,07 g (17,16 mmol) spoja A5 (vidjeti Shemu 1) otopi se u 20 ml metanola, nakon čega se doda otopina 1,03 g (25,75 mmol) natrij-hidroksida u 20 ml vode. Ovu smjesu se 2 sata miješa na sobnoj temperaturi. Nakon otparavanja metanola ostatak se prebaci u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, te se doda jednak volumen vode, zatim se, uz miješanje, dodaje koncentrirana (36 %) klorovodična kiselina do kiselog pH. Organsku fazu osuši se preko Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i koncentrira kako bi se dobilo 4,6 g (100 %) bijelog praha (spoj A, vidjeti Shemu 1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,1-1,5 ppm (8H, m); 3,0 ppm (1H, m); 4,5 ppm (2H, q); 8,4 ppm (1H, m).

#### Korak 7:

Prema postupku M9, 0,48 g (1,8 mmol) 5-cikloheksil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,31 g (1,8 mmol) 2-aminoacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo sirovi amid tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), m/z = 384,9.

#### Korak 8:

Prema postupku M12, 0,69 g (1,8 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 3,46 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,103 g (17 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), m/z = 337;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 ppm (2H, m); 7,4 ppm (3H, m); 7,1 ppm (1H, m); 4,5 ppm (2H, q); 4,1 ppm (2H, d); 3,0 ppm (1H, m); 2,0 ppm (2H, m); 1,8 ppm (2H, m); 1,7 ppm (2H, m); 1,5-1,2 ppm (7H, m).

#### Primjer 73

3-Cikloheksil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = cikloheksil; R2 = etil; R3 = 4-piridil)

Sinteza pirazola: vidjeti korake 1, 2, 3, 5 i 6 iz Primjera 72.

#### Korak 7:

Prema postupku M9, 0,48 g (1,8 mmol) 5-cikloheksiletil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,376 g (1,8 mmol) 2-amino-1-pirid-4-iletanon-hidroklorida (*J. Med. Chem.*, 38, 17, 3342-3350, (1995.); *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1468-1472, (1945.)), kako bi se dobilo sirovi amid tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), m/z = 385,9.

#### Korak 8:

Prema postupku M12, 0,63 g (1,63 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 3,12 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,092 g (15 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 126-127 °C;

MS (ES+), m/z = 338;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,6 ppm (2H, d); 7,7 ppm (2H, d); 7,4 ppm (1H, t); 4,5 ppm (2H, q); 4,0 ppm (2H, d); 2,9 ppm (1H, m); 1,9 ppm (2H, m); 1,8 ppm (2H, m); 1,6 ppm (2H, m); 1,4 ppm (3H, m); 1,3 ppm (4H, m).

#### Primjer 74

3-Cikloheksil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = cikloheksil; R2 = propil; R3 = fenil)

Sinteza pirazola: vidjeti korake 1, 2 i 3 iz Primjera 72 i sljedeće korake 5 i 6.

Korak 5:

Prema postupku M5, u otopinu 3 g (11,22 mmol) spoja A7 (vidjeti Shemu 1) u 60 ml bezvodnog DMF-a doda se pod strujom dušika 2,07 g (28,06 mmol)  $\text{Li}_2\text{CO}_3$ , a nakon toga se doda 2,73 ml (28,06 mmol) jodpropana. Reakcijski medij se 48 sati grije na 60 °C. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu ovu smjesu se prebaci u 100 ml HCl (1,2 N), a egzotermiju kontrolira ledenom kupelji. Ovu smjesu se ekstrahira diklormetanom ( $3 \times 100$  ml), a dobivenu organsku fazu ispere zasićenom otopinom NaCl (100 ml), osuši preko  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i koncentrira kako bi se dobilo 3,6 g uljastog spoja. Ovaj produkt pročisti se *flush*-kromatografijom (gradijent: 70/30 do 30/70 heptan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), kako bi se dobilo 2,85 g (80 %) bezbojnog ulja koje kristalizira (spoj A5, vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (60/40 heptan/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0,3;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0,9 ppm (3H, t); 1,45 ppm (6H, m); 1,5 ppm (2H, m); 2,85 ppm (7H, m); 3,1 ppm (1H, q); 4,1 ppm (2H, q); 4,4 ppm (2H, q).

Korak 6:

2,85 g (9,21 mmol) spoja A5 (vidjeti Shemu 1) otopi se u 10 ml metanola, zatim se doda otopina 0,55 g (13,81 mmol) natrij-hidroksida u 10 ml vode. Ovu smjesu se 2 sata miješa na sobnoj temperaturi. Nakon otparavanja metanola ostatak se prebaci u  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , te se doda jednaki volumen vode, a nakon toga, uz miješanje se dodaje koncentrirana (36 %) klorovodična kiselina do kiselog pH. Organsku fazu osuši se preko  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i koncentrira kako bi se dobilo 2,52 g (97 %) bijelog praha (spoja A, vidjeti Shemu 1).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 0,9 ppm (3H, m); 1,2-1,6 ppm (5H, m); 1,7-2,0 ppm (7H, m); 3,1 ppm (1H, m); 4,4 ppm (2H, q); 8,7 ppm (1H, m).

Korak 7:

Prema postupku M9, 0,5 g (1,8 mmol) 5-cikloheksil-4-nitro-2-propil-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,31 g (1,8 mmol) 2-aminoacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo sirovi amid tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 399.

Korak 8:

Prema postupku M12, 0,72 g (1,8 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 3,59 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,172 g (27 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 351;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,8 ppm (2H, m); 7,4 ppm (4H, m); 4,5 ppm (2H, q); 4,0 ppm (2H, d); 2,9 ppm (1H, m); 1,9-1,7 ppm (10H, m); 1,3 ppm (2H, m); 0,9 ppm (3H, t).

**Primjer 75**

3-Cikloheksil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = cikloheksil; R2 = propil; R3 = 4-piridil)

Sinteza pirazola: vidjeti korake 1, 2, 3, 5 i 6 iz primjera 74.

Korak 7:

Prema postupku M9, 0,5 g (1,8 mmol) 5-cikloheksil-4-nitro-2-propil-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline reagira s 0,376 g (1,8 mmol) 2-amino-1-pirid-4-iletanon-hidroklorida (*J. Med. Chem.*, 38, 17, 3342-3350, (1995.); *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1468-1472, (1945.)), kako bi se dobilo sirovi amid tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 400.

Korak 8:

Prema postupku M12, 0,65 g (1,63 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 3,24 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,055 g (8,6 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

Talište = 152-153 °C;

MS (ES<sup>+</sup>), m/z = 352;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,7 ppm (2H, d); 7,7 ppm (2H, d); 6,9 ppm (1H, t); 4,4 ppm (2H, m); 4,5 ppm (2H, d); 2,9 ppm (1H, m); 1,9-1,6 ppm (10H, m); 1,3 ppm (2H, m); 0,8 ppm (3H, t).

## 5 Primjer 76

3-Cikloheksilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = cikloheksilmetil; R2 = etil; R3 = 4-piridil)

Sinteza pirazola: vidjeti sljedeće korake 1, 2, 5, 3 i 6.

10

### Korak 1:

U 200 ml bezvodnog etanola pod dušikom i na sobnoj temperaturi u obrocima se otopi 4,33 g (188,26 mmol) natrija. Doda se 25,6 ml (188,26 mmol) dietil-oksalata u 50 ml bezvodnog etanola. Doda se 24 g (171,11 mmol) acetoničikloheksana. Reakcijsku smjesu se 3 sata refluksira pod dušikom uz miješanje, te otpari do suhog, a ostatak prebaci u 300 ml HCl (1,2 N) i ekstrahira dietil-eterom (3 × 200 ml). Organsku fazu osuši se preko natrij-sulfata, te koncentrira kako bi se dobilo 42,6 g (92 %) bezbojnog ulja (spoj A1, vidjeti Shemu 1).

15

R<sub>f</sub> (99/1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,5;

20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,0 ppm (2H, m); 1,25 ppm (3H, m); 1,4 ppm (3H, m); 1,7 ppm (6H, m); 1,8 ppm (1H, m); 2,35 ppm (2H, d); 4,4 ppm (2H, q); 6,3 ppm (1H, s); 14,6 ppm (1H, m).

### Korak 2:

12,9 g (195,4 mmol) kalij-hidroksida otopi se u 250 ml vode, a reakcijski medij ohladi do 0 °C. U obrocima se dodaje 42,6 g (177 mmol) spoja A1 (vidjeti Shemu 1), te se smjesu 30 minuta miješa na 0 °C. Doda se 25,37 g (195 mmol) hidrazin-sulfata, a reakcijsku smjesu 45 minuta miješa na 0 °C. Dobivenu smjesu preko noći se miješa na sobnoj temperaturi, zatim se doda 200 ml vode, a smjesu ekstrahira diklormetanom (3 × 200 ml). Dobivenu organsku fazu ispere se zasićenom otopinom NaCl (1 × 200 ml), osuši preko natrij-sulfata i koncentrira. Dobije se 40 g praha.

30

Ovaj produkt pročisti se *flash*-kromatografijom (gradijent: 99/1 do 95/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona), kako bi se dobilo 20,7 g (50 %) bijelog praha (spoj A6, vidjeti Shemu 1).

R<sub>f</sub> (97/3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,3;

35

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,9 ppm (2H, m); 1,2 ppm (4H, m); 1,4 ppm (3H, m); 1,65 ppm (6H, m); 2,6 ppm (H, d); 6,6 ppm (1H, s); 10,5 ppm (1H, m).

### Korak 5:

Prema postupku M4, 8,5 g (36 mmol) spoja A6 (vidjeti Shemu 1) i 2,38 ml (18 mmol) dietil-sulfata doda se u tikvicu s okruglim dnom, te se ovu smjesu uz miješanje 4 sata grije na 125-130 °C pod dušikom. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu doda se uz miješanje 120 g leda i 120 ml HCl (1,2 N), a dobivenu smjesu zatim ekstrahira diklormetanom (3 × 250 ml). Organsku fazu se osuši i koncentrira kako bi se dobilo 10,81 g smeđeg ulja. Ovaj produkt pročisti se *flash*-kromatografijom (9/1 cikloheksan/etil-acetat), kako bi se dobilo 5,76 g (60 %) bijelog praha (spoj A8, vidjeti Shemu 1).

45

R<sub>f</sub> (80/20 cikloheksan/etil-acetat) = 0,3;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,9 ppm (2H, m); 1,2 ppm (4H, m); 1,4 ppm (5H, m); 1,60 ppm (6H, m); 2,5 ppm (2H, d); 4,35 ppm (2H, q); 4,5 ppm (2H, q); 6,6 ppm (1H, s).

50

### Korak 3:

Prema postupku M3, u tikvicu s okruglim dnom doda se 20,7 g (89,95 mmol) bakar(II)-nitrat hemipentahidrata (2,5 H<sub>2</sub>O) i 100 ml trifluoracetanhidrida, smjesu se zatim 5 minuta miješa pod dušikom, a zatim slijedi dodavanje 17 g spoja A8 (80,87 mmol) otopljenog u 100 ml kloroforma. Ovu smjesu se 5 sati refluksira pod dušikom uz miješanje. Produkt se pročisti *flash*-kromatografijom (98/2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton), kako bi se dobilo 20 g plavičastog ulja. Ovaj produkt se prebaci u 200 ml HCl (1,2 N), te ekstrahira eterom (3 × 300 ml), a organsku fazu osuši i koncentrira kako bi se dobilo 16,81 g (70 %) bezbojnog ulja (spoj A5, vidjeti Shemu 1).

55

MS (ES<sup>+</sup>), m/z = 309,90;

R<sub>f</sub> (70/30 heptan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,3;

60

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,0 ppm (2H, m); 1,2 ppm (3H, m); 1,4 ppm (3H, m); 1,45 ppm (3H, m); 1,7 ppm (6H, m); 2,8 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, q); 4,5 ppm (2H, q).

Korak 6:

8,3 g (33,80 mmol) spoja A5 (vidjeti Shemu 1) otopi se u 40 ml metanola, nakon čega se doda otopina 2 g (50,7 mmol) natrij-hidroksida u 40 ml vode. Ovu smjesu se 2 sata miješa na sobnoj temperaturi. Nakon otparavanja metanola ostatak se prebaci u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, te se doda jednak volumen vode, a zatim, uz miješanje, koncentrirana (36 %) klorovodična kiselina do kiselog pH. Organsku fazu osuši se preko Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i koncentrira kako bi se dobilo 7,5 g (98 %) bijelog praha (spoj A, vidjeti Shemu 1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,0 ppm (2H, m); 1,2 ppm (3, m); 1,5 ppm (3H, t); 1,7 ppm (6H, m); 2,8 ppm (2H, d); 4,6 ppm (2H, q); 8,55 ppm (1H, m).

Korak 7:

Prema postupku M9, 0,281 g (1,8 mmol) 5-cikloheksilmetil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,376 g (1,8 mmol) 2-amino-1-pirid-4-iletanon-hidroklorida (*J. Med. Chem.*, 38, 17, 3342-3350, (1995.); *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1468-1472, (1945.)), kako bi se dobilo sirovi amid tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES<sup>+</sup>), m/z = 400,01.

Korak 8:

Prema postupku M12, 0,61 g (1,53 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluxira u etanolu s 3,02 g (5. ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,073 g (12 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES<sup>+</sup>), m/z = 352,32;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,7 ppm (2H, d); 7,8 ppm (2H, d); 7,3 ppm (1H, t); 4,6 ppm (2H, q); 4,1 ppm (2H, d); 2,7 ppm (2H, d); 1,7 ppm (6H, m); 1,5 ppm (3H, t); 1,3-1,0 ppm (5H, m).

**Primjer 77**

3-Cikloheksilmetil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = cikloheksilmetil; R2 = propil; R3 = fenil)

Sinteza pirazola: vidjeti korake 1 i 2 u Primjeru 76 i sljedeće korake 5, 3 i 6.

Korak 5:

Prema postupku M5, 3,9 g (52,89 mmol) Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> u otopinu 5 g (21,16 mmol) spoja A6 (vidjeti Shemu 1) doda se pod strujom dušika u 100 ml bezvodnog DMF-a, nakon čega slijedi dodavanje 5,2 ml (52,89 mmol) jodpropana. Reakcijski medij se 48 sati grije na 70 °C. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu smjesu se prebaci u 100 ml HCl (1,2 N), a egzotermiju kontrolira ledenom kupelji. Ovu smjesu se ekstrahira diklormetanom (3 × 200 ml), a organsku fazu ispere zasićenom otopinom NaCl (200 ml), osuši preko Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i otpari do suhog kako bi se dobilo 5,8 g smeđeg ulja. Ovaj produkt pročisti se *flash*-kromatografijom (gradijent: 50/50 do 30/70 heptan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), kako bi se dobilo 1,15 g (20 %) bezbojnog ulja koje kristalizira (spoj A8, vidjeti Shemu 1).

R<sub>f</sub> (60/40 heptan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,3;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,9 ppm (5H, m); 1,2 ppm (3H, m); 1,4 ppm (3H, m); 1,7 ppm (6H, m); 1,8 ppm (2H, m); 2,5 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, q); 4,5 ppm (2H, q); 6,6 ppm (1H, s).

Korak 3:

Prema postupku M3, u tikvicu s okruglim dnom doda se 0,96 g (4,13 mmol) bakar(II)-nitrat hemipentahidrata (2,5 H<sub>2</sub>O) i 20 ml trifluoroacethidrida, smjesu 5 minuta miješa pod dušikom, a zatim slijedi dodavanje 1,15 g spoja A8 (vidjeti Shemu 1) (4,13 mmol) otopljenog u 20 ml kloroforma. Ovu smjesu se 3 sata refluksira pod dušikom uz miješanje. Ovaj produkt se prebaci u 10 g leda i 40 ml HCl (10 %), te ekstrahira diklormetanom (3 × 100 ml), a organsku fazu osuši i koncentrira kako bi se dobilo 1,3 g bezbojnog ulja. Ovaj produkt pročisti se *flash*-kromatografijom (gradijent: 70/30 do 50/50 heptan/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), kako bi se dobilo 1,8 g (80 %) bijelog praha (spoj A5, vidjeti Shemu 1).

R<sub>f</sub> (60/40 heptan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,3;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,9 ppm (3H, m); 1,0-1,3 ppm (5H, m); 1,4 ppm (3H, m); 1,7 ppm (6H, m); 1,9 ppm (2H, m); 2,7 ppm (2H, d); 4,1 ppm (2H, t); 4,5 ppm (2H, q).

Korak 6:

U 5 ml metanola otopi se 1 g (3,09 mmol) spoja A5 (vidjeti Shemu 1), nakon čega se doda otopina 0,185 g (4,64 mmol) natrij-hidroksida u 5 ml vode. Ovu smjesu se 2 sata miješa na sobnoj temperaturi. Nakon otparavanja metanola ostatak se prebaci u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, te se doda jednak volumen vode, a zatim uz miješanje koncentrirana (36 %) klorovodična kiselina do kiselog pH. Organsku fazu osuši se preko Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i koncentrira do suhog kako bi se dobilo 0,89 g (97 %) bijelog praha (spoj A, vidjeti Shemu 1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,9-1,0 ppm (5H, m); 1,2 ppm (3H, m); 1,4 ppm (3H, m); 1,6 ppm (6H, m); 1,0 ppm (2H, m); 2,7 ppm (2H, d); 4,1 ppm (2H, t); 4,5 ppm (2H, q).

Korak 7:

Prema postupku M9, 0,463 g (1,57 mmol) 5-cikloheksilmetil-4-nitro-2-propil-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,269 g (1,57 mmol) 2-aminoacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo sirovi amid tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES<sup>+</sup>), m/z = 413,04.

Korak 8:

Prema postupku M12, 0,65 g (1,57 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 3,24 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,092 g (14 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES<sup>+</sup>), m/z = 364, 90;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 ppm (2H, m); 7,5 ppm (3H, m); 6,4 ppm (1H, s); 4,5 ppm (2H, m); 4,1 ppm (2H, d); 2,7 ppm (2H, d); 1,9 ppm (2H, m); 1,7 ppm (6H, m); 1,3-0,8 ppm (8H, m).

**Primjer 78**

3-Cikloheksilmetil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = cikloheksilmetil; R2 = propil; R3 = 4-piridil)

Sinteza pirazola: vidjeti korake 1, 2, 5, 3 i 6 iz Primjera 77.

Korak 7:

Prema postupku M9, 0,464 g (1,57 mmol) 5-cikloheksilmetil-4-nitro-2-propil-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,328 g (1,57 mmol) 2-amino-1-pirid-4-iletanon-hidroklorida (*J. Med. Chem.*, 38, 17, 3342-3350, (1995.); *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1468-1472, (1945.)), kako bi se dobilo sirovi amid tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES<sup>+</sup>), m/z = 414,02.

Korak 8:

Prema postupku M12, 0,59 g (1,43 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 2,92 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,101 g (15,4 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES<sup>+</sup>), m/z = 366,38;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,7 ppm (2H, d); 7,7 ppm (2H, d); 6,9 ppm (1H, m); 4,5 ppm (2H, m); 4,0 ppm (2H, d); 2,7 ppm (2H, d); 1,8 ppm (3H, m); 1,7 ppm (5H, m); 1,0-0,8 ppm (8H, m).

### Primjer 79

- 5 3-Cikloheksilmetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = cikloheksilmetil; R2 = etil; R3 = fenil)

Sinteza pirazola: vidjeti korake 1, 2, 5, 3 i 6 u Primjeru 76.

### 10 Korak 5:

Prema postupku M4, u tikvicu s okruglim dnom doda se 8,5 g (36 mmol) spoja A6 (vidjeti Shemu 1) i 2,38 ml (18 mmol) dietil-sulfata, te se ovu smjesu 4 sata grije na 125-130 °C uz miješanje pod dušikom. Nakon hlađenja na sobnu temperaturu doda se 120 g leda i 120 ml HCl (1,2 N), a dobivenu smjesu miješa i zatim ekstrahira diklormetanom (3 × 15 250 ml). Organsku fazu se osuši i koncentrira kako bi se dobilo 10,81 g smeđeg ulja. Ovaj produkt pročisti se *flash*-kromatografijom (9/1 cikloheksan/etil-acetat), kako bi se dobilo 5,76 g (60 %) bijelog praha (spoj A8, vidjeti Shemu 1).

R<sub>f</sub> (80/20 cikloheksan/etil-acetat) = 0,3;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 0,9 ppm (2H, m); 1,2 ppm (4H, m); 1,4 ppm (5H, m); 1,6 ppm (6H, m); 2,5 ppm (2H, d); 20 4,35 ppm (2H, q); 4,5 ppm (2H, q); 6,6 ppm (1H, s).

### Korak 3:

Prema postupku M3, u tikvicu s okruglim dnom doda se 20,7 g (89,95 mmol) bakar(II)-nitrat hemipentahidrata (2,5 25 H<sub>2</sub>O) i 100 ml trifluoracetanhidrida, te se tu smjesu 5 minuta miješa pod dušikom, zatim se dodaje 17 g spoja A8 (80,87 mmol) otopljenog u 100 ml kloroforma. Ovu smjesu se 5 sati refluksira pod dušikom uz miješanje. Produkt se pročisti *flash*-kromatografijom (98/2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton), kako bi se dobilo 20 g plavičastog ulja. Ovaj produkt se prebaci u 200 ml HCl (10 %), te ekstrahira eterom (3 × 300 ml), a organsku fazu osuši i koncentrira kako bi se dobilo 16,81 g (70 %) bezbojnog ulja (spoj A5, vidjeti Shemu 1).

30 MS (ES+), m/z = 309,9;

R<sub>f</sub> (70/30 heptan/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) = 0,3;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,0 ppm (2H, m); 1,2 ppm (3H, m); 1,4 ppm (3H, m); 1,45 ppm (3H, m); 1,7 ppm (6H, m); 2,8 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, q); 4,5 ppm (2H, q).

### 35 Korak 6:

U 40 ml metanola otopi se 8,3 g (33,80 mmol) spoja A5 (vidjeti Shemu 1), nakon čega se doda otopina 2 g (50,7 mmol) natrij-hidroksida u 40 ml vode. Ovu smjesu se 2 sata miješa na sobnoj temperaturi. Nakon otparavanja metanola ostatak 40 se prebaci u CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, te se doda jednak volumen vode, a zatim uz miješanje koncentrirana (36 %) klorovodična kiselina do kiselog pH. Organsku fazu osuši se preko Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> i koncentrira kako bi se dobilo 7,5 g (98 %) bijelog praha (spoj A, vidjeti Shemu 1).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 1,0 ppm (2H, m); 1,2 ppm (3H, m); 1,5 ppm (3H, t); 1,7 ppm (6H, m); 2,8 ppm (2H, d); 45 4,6 ppm (2H, q); 8,55 ppm (1H, m).

### Korak 7:

Prema postupku M9, 0,281 g (1,8 mmol) 5-cikloheksilmetil-2-etil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira 50 s 0,309 g (1,8 mmol) 2-aminoacetofenon-hidroklorida, kako bi se dobilo sirovi amid tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), m/z = 399,60.

**Korak 8:**

Prema postupku M12, 0,72 g (1,8 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 3,59 g (5 ekviv.) kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,132 g (21 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z = 350,9$ ;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,9 ppm (2H, m); 7,4 ppm (3H, m); 7,1 ppm (1H, m); 4,5 ppm (2H, t); 4,0 ppm (2H, d); 2,6 ppm (2H, d); 1,9 ppm (3H, m); 1,6 ppm (5H, m); 1,4 ppm (3H, m); 1,1 ppm (3H, m); 0,9 ppm (2H, m).

**Primjer 80**

5-tert-Butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid  
(R1 = izopropil; R2 = etil; R3 = tert-butil)

**Korak 10:**

Prema postupku M13, 0,96 g (3,28 mmol) 5-tert-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-iona 1 sat reagira s 0,0984 g 80 % natrij-hidrida u THF-u pod refluksom, nakon čega slijedi dodavanje 0,245 ml metil-jodida na sobnoj temperaturi. Smjesu se 2 sata refluksira kako bi se dobilo 1,14 g očekivanog metilsulfanila G (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (95/5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetone) = 0,85;

MS (ES+),  $m/z = 307$ .

**Korak 11:**

1 g (3,26 mmol) metilsulfanila G (vidjeti Shemu 1) reagira s 0,27 g (2 ekviv.) cijanamida, kako bi se dobilo 0,825 g (84 %) očekivanog produkta tipa F (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (95/5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /metanol) = 0,56;

Talište = 243 °C;

MS (ES+),  $m/z = 301$ ;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,6 ppm (1H, bs); 4,5 ppm (2H, q); 3,7 ppm (2H, bs); 3,2 ppm (1H, m); 1,4 ppm (3H, t); 1,3 ppm (6H, d); 1,25 ppm (9H, s).

**Primjer 81**

1-Etil-3-izopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid  
(R1 = izopropil; R2 = etil; R3 = p-tolil)

**Korak 10:**

Prema postupku M13, 0,61 g (1,87 mmol) 1-etil-3-izopropil-5-p-tolil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-iona 1 sat reagira s 0,056 g 80 % natrij-hidrida u THF-u pod refluksom, nakon čega slijedi dodavanje 0,14 ml metil-jodida na sobnoj temperaturi. Smjesu se refluksira 2 sata kako bi se dobilo 0,71 g očekivanog metilsulfanila G (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (95/5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetone) = 0,78;

MS (ES+),  $m/z = 341$ .

**Korak 11:**

0,64 g (1,87 mmol) metilsulfanila G (vidjeti Shemu 1) reagira s 0,16 g (2 ekviv.) cijanamida, kako bi se dobilo 0,43 g (69 %) očekivanog produkta tipa F (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (95/5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /metanol) = 0,48;

Talište = 245 °C;

MS (ES+),  $m/z = 335$ ;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,8 ppm (1H, bs); 8,0 ppm (2H, d); 7,3 ppm (2H, d); 4,6 ppm (2H, q); 4,15 ppm (2H, bs); 3,3 ppm (1H, m); 2,4 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t); 1,4 ppm (6H, d).

**Primjer 82**

1-Etil-3-izopropil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = izopropil; R2 = etil; R3 = 4-metoksifenil)

Korak 7:

- 5 Prema postupku M10, 3,18 g (14 mmol) 2-etil-5-izopropil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 2,82 g (14 mmol) 2-amino-1-(4-metoksifenil)etanon-hidroklorida, kako bi se dobilo 4,7 g (90 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 375;

- 10  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,0 ppm (2H, d); 7,7 ppm (1H, t); 7,0 ppm (2H, d); 4,95 ppm (2H, d); 4,25 ppm (2H, q); 3,9 ppm (3H, s); 3,55 ppm (1H, m); 1,5 ppm (3H, t); 1,3 ppm (6H, d).

Korak 8:

- 15 Prema postupku M12, 4,7 g (12,5 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 14,2 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 2,84 g (70 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+),  $m/z$  = 327;

$R_f$  (95/5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) = 0,22;

- 20 Talište = 150 °C;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}$ , 400 MHz): 8,25 ppm (1H, t); 8,0 ppm (2H, d); 7,05 ppm (2H, d); 4,45 ppm (2H, q); 4 ppm (2H, d); 3,85 ppm (3H, s); 3,2 ppm (1H, m); 1,35 ppm (3H, t); 1,3 ppm (6H, d).

**Primjer 83**

- 25 1-Etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion  
(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 4-metoksifenil)

Korak 9:

- 30 2,2 g (7,4 mmol) 1-etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ona refluksira u toluenu s 6 g (14,8 mmol) Lawessonovog reagensa, kako bi se dobilo 2 g (87 %) očekivanog spoja tipa E (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (95/5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol}$ ) = 0,7;

- 35 Talište = 209 °C;

MS (ES+),  $m/z$  = 315;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 8,35 ppm (1H, bs); 7,95 ppm (2H, d); 6,95 ppm (2H, d); 4,8 ppm (2H, q); 4,15 ppm (2H, bs); 3,9 ppm (3H, s); 2,4 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

**Primjer 84**

- 40 1-Etil-3-metil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid  
(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 4-metoksifenil)

Korak 10:

- 45 Prema postupku M13, 1,75 g (5,6 mmol) 1-etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tiona 1 sat reagira s 0,23 g 60 % natrij-hidrida u THF-u pod refluksom, nakon čega slijedi dodavanje 0,42 ml metil-jodida na sobnoj temperaturi. Smjesu se 2 sata refluksira kako bi se dobilo 2 g (100 %) očekivanog metilsulfanila G (vidjeti Shemu 1).

- 50  $R_f$  (95/5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol}$ ) = 0,86;  
MS (ES+),  $m/z$  = 329.

Korak 11:

- 55 2 g (6,1 mmol) metilsulfanila G (vidjeti Shemu 1) reagira s 0,52 g (2 ekviv.) cijanamida, kako bi se dobilo 1,33 g (68 %) očekivanog produkta tipa F (vidjeti Shemu 1).

$R_f$  (95/5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{metanol}$ ) = 0,5;

- 60 Talište = 265 °C;

MS (ES+),  $m/z$  = 323;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 9,45 ppm (1H, bs); 8,1 ppm (2H, d); 7,1 ppm (2H, d); 4,45 ppm (2H, q); 4,15 ppm (2H, bs); 3,85 ppm (3H, s); 2,3 ppm (3H, s); 1,35 ppm (3H, t).

#### Primjer 85

- 5 3-Izopropil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = izopropil; R2 = propil; R3 = 4-metoksi-fenil)

#### Korak 7:

- 10 Prema postupku M10, 3,38 g (14 mmol) 5-izopropil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 2,82 g (14 mmol) 2-amino-1-(4-metoksifenil)etanon-hidroklorida, kako bi se dobilo 4,58 g (84 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), m/z = 389;

- 15 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 ppm (2H, d); 7,7 ppm (1H, t); 7,0 ppm (2H, d); 4,95 ppm (2H, d); 4,2 ppm (2H, q); 3,9 ppm (3H, s); 3,55 ppm (1H, m); 1,9 ppm (2H, m); 1,3 ppm (6H, d); 0,95 ppm (3H, t).

#### Korak 8:

- 20 Prema postupku M12, 4,58 g (16 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 13,3 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 2,92 g (73 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), m/z = 341;

- 25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,2 ppm (1H, t); 8,0 ppm (2H, d); 7,05 ppm (2H, d); 4,4 ppm (2H, q); 4,0 ppm (2H, d); 3,85 ppm (3H, s); 3,2 ppm (1H, m); 1,8 ppm (2H, m); 1,3 ppm (6H, d); 0,85 ppm (3H, t);  
R<sub>f</sub> = (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,37;

Talište = 142 °C.

#### Primjer 86

- 30 3-*tert*-Butil-1-etil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = *tert*-butil; R2 = etil; R3 = 4-metoksifenil)

#### Korak 7:

- 35 Prema postupku M10, 3,38 g (14 mmol) 5-*tert*-butil-2-etil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 2,82 g (14 mmol) 2-amino-1-(4-metoksifenil)etanon-hidroklorida, kako bi se dobilo 4,92 g (90 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), m/z = 389;

- 40 <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 ppm (2H, d); 7,4 ppm (1H, bs); 7,0 ppm (2H, d); 4,9 ppm (2H, d); 4,2 ppm (2H, q); 3,9 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t); 1,4 ppm (9H, s).

#### Korak 8:

- 45 Prema postupku M12, 4,92 g (13 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 14,3 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 2,1 g (49 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), m/z = 341;

R<sub>f</sub> (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,32;

- 50 Talište = 180 °C;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,3 ppm (1H, t); 8,0 ppm (2H, d); 7,1 ppm (2H, d); 4,4 ppm (2H, q); 4,0 ppm (2H, d); 3,85 ppm (3H, s); 1,45 ppm (9H, s); 1,35 (3H, t).

**Primjer 87**

3-*tert*-Butil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = *tert*-butil; R2 = propil; R3 = 4-metoksifenil)

5 Korak 7:

Prema postupku M10, 3,57 g (14 mmol) 5-*tert*-butil-4-nitro-2-propil-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 2,82 g (14 mmol) 2-amino-1-(4-metoksifenil)etanon-hidroklorida, kako bi se dobilo 5 g (89 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

10

MS (ES<sup>+</sup>),  $m/z$  = 403;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 ppm (2H, d); 7,4 ppm (1H, t); 6,95 (2H, d); 4,9 ppm (2H, d); 4,1 ppm (2H, q); 3,9 ppm (3H, s); 1,9 ppm (2H, m); 1,4 ppm (9H, s); 0,9 ppm (3H, t).

15 Korak 8:

Prema postupku M12, 5 g (12 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 14 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 2,77 g (63 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

20 MS (ES<sup>+</sup>),  $m/z$  = 355;

R<sub>f</sub> (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetone) = 0,37;

Talište = 167 °C;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,3 ppm (1H, t); 8,0 ppm (2H, d); 7,1 ppm (2H, d); 4,4 ppm (2H, q); 4,0 ppm (2H, d); 3,85 ppm (3H, s); 1,8 ppm (2H, m); 1,4 ppm (9H, s); 0,85 (3H, t).

25

**Primjer 88**

1-Etil-3-metil-5-(4-hidroksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid  
(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 4-hidroksifenil)

30 0,4 g (1,24 mmol) 1-etil-3-metil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamida refluksira u diklormetanu s 31 ml molarne otopine BBr<sub>3</sub> u diklormetanu, kako bi se dobilo 0,14 g (37 %) očekivanog produkta.

MS (ES<sup>+</sup>),  $m/z$  = 309;

35 Talište = 300 °C;

R<sub>f</sub> (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) = 0,55;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 10,15 ppm (1H, s); 9,45 ppm (1H, bs); 8,0 ppm (2H, d); 6,9 ppm (2H, d); 4,45 ppm (2H, q); 4,1 ppm (2H, bs); 2,3 ppm (3H, s); 1,35 (3H, t).

40 **Primjer 89**

(±)-3-*sec*-Butil-1-etil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = *sec*-butil; R2 = etil; R3 = 4-metoksifenil)

Korak 7:

45

Prema postupku M10, 3,38 g (14 mmol) 2-etil-5-*sec*-butil-4-nitro-2*H*-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 2,82 g (14 mmol) 2-amino-1-(4-metoksifenil)etanon-hidroklorida, kako bi se dobilo 4,69 g (86 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

50 MS (ES<sup>+</sup>),  $m/z$  = 389;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 ppm (2H, d); 7,7 ppm (1H, t); 7,0 ppm (2H, d); 4,95 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, q); 3,9 ppm (3H, s); 3,4 ppm (1H, m); 1,85 ppm (1H, m); 1,65 ppm (1H, m); 1,5 ppm (3H, t); 1,3 ppm (3H, d); 0,9 ppm (3H, t).

55 Korak 8:

Prema postupku M12, 4,69 g (12 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 13,6 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 2,85 g (69 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

60 MS (ES<sup>+</sup>),  $m/z$  = 341;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,25 ppm (1H, t); 8 ppm (2H, d); 7,05 ppm (2H, d); 4,45 ppm (2H, q); 4 ppm (2H, d); 3,8 ppm (3H, s); 3 ppm (1H, m); 1,75 ppm (1H, m); 1,65 ppm (1H, m); 1,35 ppm (3H, t); 1,25 ppm (3H, d); 0,8 ppm (3H, t);

R<sub>f</sub> (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,29;

Talište = 50 °C.

#### Primjer 90

(±)-3-sec-Butil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = sec-butil; R2 = propil; R3 = 4-metoksi-fenil)

#### Korak 7:

Prema postupku M10, 3,57 g (14 mmol) 5-sec-butil-4-nitro-2-propil-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 2,82 g (14 mmol) 2-amino-1-(4-metoksifenil)etanon-hidroklorida, kako bi se dobilo 4,77 g (85 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

MS (ES+), m/z = 403;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 ppm (2H, d); 7,7 ppm (1H, t); 7,0 ppm (2H, d); 4,95 ppm (2H, d); 4,2 ppm (2H, q); 3,9 ppm (3H, s); 3,4 ppm (1H, m); 1,9 ppm (3H, m); 1,6 ppm (1H, m); 1,3 ppm (3H, d); 0,9 ppm (6H, m).

#### Korak 8:

Prema postupku M12, 4,77 g (12 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 13,4 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 2,37 g (56 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

R<sub>f</sub> (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,37;

Talište = 85 °C;

MS (ES+), m/z = 355;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,25 ppm (1H, t); 8,0 ppm (2H, d); 7,05 ppm (2H, d); 4,4 ppm (2H, q); 4,0 ppm (2H, m); 3,8 ppm (3H, s); 3,0 ppm (1H, m); 1,75 ppm (3H, m); 1,65 ppm (1H, m); 1,25 ppm (3H, d); 0,8 ppm (6H, m).

#### Primjer 91

1-Etil-3-metil-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on  
(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 3,4,5-trimetoksifenil)

#### Korak 7:

Prema postupku M10, 0,153 g (0,77 mmol) 2-etil-5-metil-4-nitro-2H-pirazol-3-karboksilne kiseline (A) reagira s 0,246 g (0,77 mmol) 2-amino-1-(3,4,5-trimetoksifenil)etanon-hidroklorida (78 %) (*J. Org. Chem.*, 38, 3571-3575, (1973.)), kako bi se dobilo 0,313 g (83 %) amida tipa C (vidjeti Shemu 1).

R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5) = 0,78;

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8,0 ppm (1H, bs); 7,2 ppm (2H, d); 5,0 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, q); 3,9 ppm (9H, s); 2,6 ppm (3H, s); 1,5 ppm (3H, t).

#### Korak 8:

Prema postupku M12, 0,26 g (0,64 mmol) amida C (vidjeti Shemu 1) refluksira u etanolu s 0,72 g kositar-klorid dihidrata, kako bi se dobilo 0,13 g (57 %) očekivanog produkta D (vidjeti Shemu 1).

R<sub>f</sub> (95/5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/aceton) = 0,52;

Talište = 208 °C;

MS (ES+), m/z = 359;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 8,25 (1H, t); 7,3 ppm (2H, s); 4,45 ppm (2H, q); 4,0 ppm (2H, d); 3,9 ppm (6H, s); 3,7 ppm (3H, s); 2,3 ppm (3H, s); 1,35 ppm (3H, t).

**Primjer 92**1-Etil-5-(3-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 3-hidroksifenil)

- 5 0,4 g (1,34 mmol) 1-etil-5-(3-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona refluksira u diklormetanu s 33,5 ml molarne otopine BBr<sub>3</sub> u diklormetanu, kako bi se dobilo 0,075 g (20 %) očekivanog produkta.

MS (ES+), m/z = 285;

Talište = 204 °C;

- 10 R<sub>f</sub> (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) = 0,55;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 9,65 ppm (1H, s); 8,25 ppm (1H, m); 7,45 ppm (2H, m); 7,3 ppm (1H, m); 6,9 ppm (1H, m); 4,4 ppm (2H, q); 3,95 ppm (2H, d); 2,3 ppm (3H, s); 1,35 ppm (3H, t).

**Primjer 93**

- 15 1-Etil-5-(2-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = metil; R2 = etil; R3 = 2-hidroksifenil)

- 20 0,4 g (1,34 mmol) 1-etil-5-(2-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona refluksira u diklormetanu s 33,5 ml molarne otopine BBr<sub>3</sub> u diklormetanu, kako bi se dobilo 0,070 g (19 %) očekivanog produkta.

MS (ES+), m/z = 285;

Talište = 220 °C;

R<sub>f</sub> (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) = 0,7;

- 25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 14,0 ppm (1H, s); 8,35 ppm (1H, m); 7,8 ppm (1H, m); 7,4 ppm (1H, m); 7,0 ppm (2H, m); 4,45 ppm (2H, q); 4,2 ppm (2H, d); 2,3 ppm (3H, s); 1,35 ppm (3H, t).

**Primjer 94**1-Etil-5-(4-hidroksifenil)-3-izopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on(R1 = izopropil; R2 = etil; R3 = 4-hidroksifenil)

- 30 0,5 g (1,53 mmol) 1-etil-5-(4-metoksi-fenil)-3-izopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona refluksira u diklormetanu s 38 ml molarne otopine BBr<sub>3</sub> u diklormetanu, kako bi se dobilo 0,23 g (48 %) očekivanog produkta.

MS (ES+), m/z = 313;

- 35 Talište = 230 °C;

R<sub>f</sub> (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) = 0,27;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 10,0 ppm (1H, s); 8,2 ppm (1H, t); 7,85 ppm (2H, d); 6,85 ppm (2H, d); 4,4 ppm (2H, q); 3,9 ppm (2H, d); 3,2 ppm (1H, m); 1,35 ppm (3H, t); 1,3 ppm (6H, d).

- 40 **Primjer 95**

5-(4-Hidroksifenil)-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on(R1 = izopropil; R2 = propil; R3 = 4-hidroksifenil)

- 45 0,5 g (1,47 mmol) 5-(4-metoksifenil)-3-izopropil-1-propil-5,6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona refluksira u diklormetanu s 37 ml molarne otopine BBr<sub>3</sub> u diklormetanu, kako bi se dobilo 0,2 g (42 %) očekivanog produkta.

MS (ES+), m/z = 327;

Talište = 230 °C;

- 50 R<sub>f</sub> (90/10 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) = 0,38;

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz): 10,0 ppm (1H, s); 8,2 ppm (1H, t); 7,85 ppm (2H, d); 6,85 ppm (2H, d); 4,4 ppm (2H, q); 3,9 ppm (2H, d); 3,2 ppm (1H, m); 1,8 ppm (2H, m); 1,3 ppm (6H, d); 0,85 ppm (3H, t).

**Primjer 96**

- 55 3-tert-Butil-1-etil-5-(4-hidroksifenil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = tert-butil; R2 = etil; R3 = 4-hidroksifenil)

- 60 0,5 g (1,47 mmol) 1-tert-butil-5-(4-metoksifenil)-3-izopropil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ona refluksira u diklormetanu s 1,4 ml BBr<sub>3</sub>, kako bi se dobilo 0,29 g (60 %) očekivanog produkta.

MS (ES+), m/z = 327;

Talište = 264 °C;

$R_f$  (90/10  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) = 0,4;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz): 10,0 ppm (1H, s); 8,2 ppm (1H, t); 7,85 ppm (2H, d); 6,85 ppm (2H, d); 4,4 ppm (2H, q); 3,9 ppm (2H, d); 1,4 ppm (9H, s); 1,3 ppm (3H, t).

#### Primjer 97

3-Etoksimetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = etoksimetil; R2 = etil; R3 = fenil)

#### Korak 19:

8,1 g (22 mmol) spoja R (vidjeti Shemu 3) reagira s 49 ml etilen-glikola i 0,81 g (4,3 mmol) monohidrata *para*-toluensulfonske kiseline u 170 ml toluena. Nakon 48 sati ukloni se oko 40 ml vode (Dean-Starkov uređaj). Reakcijsku smjesu obradi se zasićenom otopinom  $\text{NaHCO}_3$  i vodom, a faze pusti neka se razdvoje tako da se ustale. Organsku fazu osuši se preko  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i koncentrira. Dobiveno ulje kromatografira se na silicij-dioksidu sa smjesom 80/20 cikloheksan/EtOAc, kako bi se dobilo 6,6 g (73 %) očekivanog spoja S (vidjeti Shemu 3).

$R_f$  (70/30 cikloheksan/EtOAc) = 0,28;

MS (ES+),  $m/z$  = 418,9;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,3-7,55 ppm (6H, m); 4,4-4,5 ppm (4H, m); 4,1 ppm (2H, q); 3,8 ppm (4H, m); 1,5 ppm (3H, t); 1,4 ppm (3H, t).

#### Korak 20:

1,5 g (3,6 mmol) spoja S (vidjeti Shemu 3) reagira s 4,3 ml (8,6 mmol) 2 M otopine litij-bor-hidrida u THF-u, u 25 ml bezvodnog THF-a. Nakon 12 sati na sobnoj temperaturi reakcijsku smjesu se ekstrahira vodom i dietil-eterom. Organsku fazu osuši se preko  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  i koncentrira kako bi se dobilo 1,2 g (96 %) očekivanog spoja T (vidjeti Shemu 3).

$R_f$  (95/5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) = 0,17;

MS (ES+),  $m/z$  = 347;

$^1\text{H}$  NMR (DMSO, 400 MHz): 8,65 ppm (1H, m); 7,3-7,5 ppm (5H, m); 4,9 ppm (1H, t); 4,4 ppm (2H, d); 4,3 ppm (2H, q); 4,05 ppm (2H, t); 4,0 ppm (2H, s); 3,8 ppm (2H, t); 3,7 ppm (2H, d); 1,2 ppm (3H, t).

#### Korak 21:

0,3 g (0,9 mmol) spoja T (vidjeti Shemu 3) reagira s 15 ml etanola i 15 ml 6 N HCl na 80 °C. Nakon 12 sati reakcijsku smjesu se koncentrira, a dobiveni ostatak ekstrahira vodom i diklormetanom. Organsku fazu osuši se preko  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , koncentrira, te kromatografira na silicij-dioksidu, uz upotrebu elucijskog gradijenta od 100 % diklormetana do smjese 95/5 diklormetan/MeOH, kako bi se dobilo 0,023 g (8,5 %) spoja D (vidjeti Shemu 3) (RB = etil).

$R_f$  (95/5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ ) = 0,27;

MS (ES+),  $m/z$  = 313;

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 7,9 ppm (2H, m); 7,45 ppm (3H, m); 6,0 ppm (1H, m); 4,75 ppm (2H, s); 4,6 ppm (2H, q); 4,15 ppm (2H, d); 3,65 ppm (2H, q); 1,5 ppm (3H, t); 1,25 ppm (3H, t).

### PROCJENA BIOLOŠKE AKTIVNOSTI SPOJEVA PREMA OVOM IZUMU

#### Procjena *in vitro* aktivnosti spojeva u Primjerima

Sposobnost spojeva formule (I) prema ovom izumu da inhibiraju fosfodiesteraze cikličkih nukleotida procjenjuje se mjerenjem njihovih  $\text{IC}_{50}$  (koncentracija potrebna za inhibiciju 50 % enzimске aktivnosti). U slučaju enzima PDE4 ovu vrijednost se usporedi s vrijednošću  $\text{IC}_{50}$  za rolipram, referentni inhibitor za enzime PDE4.

Fosfodiesteraze tipa 4 dobiva se iz citosolnog preparata dobivenog iz stanične linije U937 ljudskog podrijetla, postupkom prilagođenim prema onom u T.J. Torphy i sur.: *J. Pharm. Exp. Ther.*, 263, 1195-1205, (1992.).

Druge tipove fosfodiesteraze dobiva se prilikom djelomičnog pročišćavanja FPLC-om na stupcu Mono Q (anionski ionskoizmjenjivački stupac) postupkom prilagođenim prema onom u B.E. Lavan, T. Lakey, M.D. Houslay: *Biochemical Pharmacology*, 38, 4123-4136, (1989.), i P.J. Silver i sur.: *Eur. J. Pharmacol.*, 150, 85-94, (1988.), bilo počevši sa

staničnim linijama ljudskog podrijetla za PDE1 (monocitna linija TPH1) odnosno PDE5 (linija derivirana iz adenokarcinoma MCF7), ili počevši s aortom psa za PDE3, odnosno za ljudski PDE3A, počevši s kloniranjem gena u SF21 stanice kukaca u bakulovirusu, postupkom prilagođenim prema onom u V.A Luckow i sur.: *"Recombinant DNA Technology & Applications"*, urednici Prokop, R.K. Bajpai & C.S. Ho, str. 97-152, (1991.).

5

Ovo mjerenje enzimske aktivnosti za razne tipove PDE, a osobito enzima PDE4, provodi se postupkom prilagođenim prema onom u W.J. Thomson i sur.: *"Advances in Cyclic Nucleotide Research"*, Vol. 10, 69-92, (1979.), urednici G. Brooker i sur., Raven Press, NY.

- 10 Prilikom određivanja vrijednosti  $IC_{50}$ , enzimsku aktivnost se mjeri u prisustvu inhibitora, u rasponu koncentracija od 0,1-100  $\mu M$ .

Tablica 1, niže, ilustrira inhibitorsku aktivnost prema PDE4, u usporedbi s rolipramom, na enzimskim preparatima dobivenim iz linije U937.

15

**Tablica 1**

| Primjer | $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) | Primjer | $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) | Primjer | $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) | Primjer  | $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) |
|---------|-----------------------|---------|-----------------------|---------|-----------------------|----------|-----------------------|
| 1       | 0,0049                | 25      | 0,0024                | 50      | 0,016                 | 75       | 0,0049                |
| 2       | 0,00098               | 26      | 0,0056                | 51      | 0,06                  | 76       | 0,0082                |
| 3       | 0,00012               | 27      | 0,0038                | 52      | 0,00065               | 77       | 0,21                  |
| 4       | 0,0084                | 28      | 0,090                 | 53      | 0,26                  | 78       | 0,021                 |
| 5       | 0,39                  | 29      | 0,33                  | 54      | 0,24                  | 79       | 0,011                 |
| 6       | 0,42                  | 30      | 0,30                  | 55      | 0,0017                | 80       | 0,00022               |
| 7       | 0,13                  | 31      | 0,19                  | 56      | 0,50                  | 81       | 0,00054               |
| 8       | 0,21                  | 32      | 0,13                  | 57      | 0,00013               | 82       | 0,062                 |
| 9       | 0,15                  | 33      | 0,11                  | 58      | 0,14                  | 83       | 0,10                  |
| 10      | 1,29                  | 34      | 0,0047                | 59      | 0,51                  | 84       | 0,060                 |
| 11      | 0,12                  | 35      | 0,00070               | 60      | 0,58                  | 85       | 0,20                  |
| 12      | 0,10                  | 36      | 0,00039               | 61      | 0,0079                | 86       | 0,31                  |
| 13      | 0,13                  | 37      | 0,00097               | 62      | 0,26                  | 87       | 0,041                 |
| 14      | 0,081                 | 38      | 0,65                  | 63      | 0,0050                | 88       | 0,0021                |
| 15      | 0,52                  | 39      | 0,0091                | 64      | 0,0046                | 89       | 0,033                 |
| 16      | 0,42                  | 40      | 0,0082                | 65      | 0,0015                | 90       | 0,193                 |
| 17      | 0,0059                | 41      | 0,011                 | 66      | 0,00063               | 91       | 0,90                  |
| 18      | 0,10                  | 42      | 0,010                 | 67      | 0,0010                | 92       | 0,092                 |
| 19      | 0,087                 | 43      | 0,048                 | 68      | 0,0062                | 93       | 0,0074                |
| 20      | 0,099                 | 44      | 0,0011                | 69      | 0,013                 | 94       | 0,0021                |
| 21      | 0,0026                | 45      | 0,0026                | 70      | 0,011                 | 95       | 0,015                 |
| 22      | 0,028                 | 46      | 0,00084               | 71      | 0,035                 | 96       | 0,0049                |
| 23      | 0,042                 | 47      | 0,021                 | 72      | 0,0018                | 97       | 1,58                  |
| 24      | 0,078                 | 48      | 0,0081                | 73      | 0,00073               |          |                       |
|         |                       | 49      | 0,032                 | 74      | 0,0054                | Rolipram | 0,859                 |

- 20 Ispitivanje rezultata iz Tablice 1 pokazuje da produkti prema ovom izumu testirani u ovom ispitivanju općenito inhibiraju enzim PDE4 ljudskog podrijetla mnogo djelotvornije nego rolipram, a u izvjesnim slučajevima ovi produkti su između 3000 i 4000 puta aktivniji od roliprama.

**Procjena *in vivo* aktivnosti spojeva prema ovom izumu**TNF $\alpha$  model na Wistar štakorima *in vivo*

- 5 TNF $\alpha$  je citokin koji igra središnju ulogu u mehanizmima upale. Njegovu proizvodnju može se inducirati injekcijom lipopolisaharida (LPS). Pokazalo se da porast unutarstaničnog cAMP, osobito onaj uzrokovan inhibitorima PDE4, smanjuje proizvodnju TNF $\alpha$  u modelima *in vitro* i *in vivo*. Prema tome, ovdje se želi kvantificirati protuupalni potencijal spoja prema ovom izumu *in vivo* kada ga se primjenjuje oralno (p.o.), mjerenjem inhibicije proizvodnje TNF $\alpha$  u štakorskoj plazmi, gdje su ti štakori primili intraperitonealnu (i.p.) injekciju lipopolisaharida (LPS). Liječenje spojevima prema ovom izumu ili tekućim vehikulumom primjenjuje se oralno [sic] na muškim Wistar štakorima 30 minuta prije injekcije LPS-a. Štakore se žrtvuje 90 minuta nakon stimulacije LPS-om, krv prikupi na EDTA, a koncentraciju TNF $\alpha$  mjeri u svakom od uzoraka plazme. Većina spojeva prema ovom izumu, a osobito spojeva navedenih niže, pokazala je odličnu aktivnost u ovom modelu:
- 15 1-Etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(4-aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 20 1-(2-hidroksietil)-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 25 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-metil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 30 5-(3-aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 35 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 5-(4-aminofenil)-3-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 40 5-cikloheksil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-metil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 45 5-*tert*-butil-1-etil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 50 1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 4-(1-etil-3-izopropil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;
- 55 5-(2,4-dimetoksifenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-*tert*-butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-izopropil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 60 4-(3-izopropil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidro-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

3-*tert*-butil-1-etil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 4-(3-*tert*-butil-1-etil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;  
 1-etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilcijanamid;  
 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;  
 (±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 (±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 (±)-3-*sec*-butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;  
 3-cikloheksil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on; i  
 3-cikloheksil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.

## Reference

Y.L. Chen, V. Le Vraux, J.P. Giroud i L. Chauvelot-Moachon : "Anti-tumor necrosis factor properties of non-peptide drugs in acute-phase responses", *Eur. J. Pharmacol.*, 271, 2-3, 319-27, (1994.).

U. Prabhakar, D. Lipshutz, J. O'Leary Barthus, J. Slivjak, E.F. Smith III, J.C. Lee i K.M. Esser: "Characterization of cAMP-dependent inhibition of LPS-induced TNF $\alpha$  production by rolipram, a specific phosphodiesterase IV (PDEIV) inhibitor", *Int. J. Immunopharmacol.*, 16, 10, 805-816, (1994.).

## Model eozinofilije kod štakora

Cilj ispitivanja koja se provodi u ovom eksperimentalnom modelu je procjena inhibitorske aktivnosti spojeva prema ovom izumu na pritjecanje upalnih stanica, osobito eozinofila, u lumen bronhotrahealnog stabla štakora. Eozinofili igraju glavnu ulogu u patofiziologiji astme kod čovjeka otpuštanjem u parenhim pluća proupalnih posrednika poput leukotriena, specifičnih proteina i enzima (ECP, EPO, MBP) i citokina. Masovno regrutiranje ovog tipa stanica u dišnim putovima astmatičara uzrokuje postupno propadanje plućnog tkiva, što objašnjava bronhijalnu hiperreaktivnost, kronični oblik ove bolesti i njeno pogoršavanje u odsustvu liječenja. U ovom modelu upotrebljava se Brown Norway štakore, čija je posebna karakteristika proizvodnja, poput atopičnih pacijenata, visoke količine imunoglobulina E (IgE) u odgovor na senzibilizaciju antigenom. Upotrijebljeni protokol uključuje dvije senzibilizacije ovalbuminom u razmaku od 14 dana, zatim se, sedam dana kasnije, napada ovalbuminom u aerosolu. 48 sati nakon napada antigenom životinje se pod anestezijom podvrgne bronhoalveolarnom ispiranju kako bi se prikupilo infiltrat upalnih stanica u plućima. Ove stanice se zatim prebrojava i diferencira prema morfološkim kriterijima. Produkte prema ovom izumu primjenjuje se oralno, 1 sat prije napada antigenom. Većina spojeva prema ovom izumu, testiranih u ovom modelu, također je pokazala odličnu aktivnost.

## Reference

Corrigan i sur.: *Immunology today*, 13, 501-507, (1992.).

Elwood i sur.: *Inflam. Res.*, 44, 83-86, (1995.).

## Model neutrofilije kod miševa

Cilj ispitivanja koja se provodi uz ovaj eksperimentalni protokol je procjena modulatorskog djelovanja spojeva prema ovom izumu na pritjecanje proupalnih stanica (rana faza) u lumen bronhotrahealnog stabla miševa. Do ovog pritjecanja stanica dolazi nakon stimulacije koja oponaša bakterijsku infekciju (bakterijski lipopolisaharid ili LPS). Ova početna faza upale rezultat je kombinacije događaja, od kojih su glavni sinteza i otpuštanje stimulirajućih čimbenika (TNF $\alpha$ <sup>i</sup>) i kemotaktičkih čimbenika (IL-8<sup>ii</sup>), porast propusnosti krvnih žila bronhotrahealne mikrocirkulacije i infiltriranje polimorfonuklearnih neutrofila<sup>iii</sup>, istodobno s istjecanjem plazmatskih proteina u plućno tkivo.

Ovaj patološki proces opažen je kod kronične opstruktivne bronhopneumopatije (ili COPD), kod koje neutrofil, zajedno s makrofagom, igra ključnu ulogu u uspostavi pojačanog regrutiranja samih neutrofila, no također i u razgradnji

plućnog tkiva (opadanje plućnih funkcija), hipersekreciji bronhotrahealne sluzi (sužavanje dišnih putova), upali tkiva (otpuštanje posrednika upale i slobodnih radikala) i porast osnovnog tonusa vlakana glatkih mišića pluća (kronični dišni gen). Većina spojeva prema ovom izumu, testiranih u ovom modelu, pokazala je odličnu aktivnost.

## 5 Reference

<sup>i</sup> P.M. Suter, S. Suter, E. Girardin, P. Roux-Lombard, G.E. Grau i J.-M. Dayer: "High bronchoalveolar levels of tumor necrosis factor and its inhibitors, interleukin-1, interferon and elastase, in patients with adult respiratory distress syndrome after trauma, shock or sepsis", *Am. Rev. Respir. Dis.*, 145, 1016-1022, (1992.).

<sup>ii</sup> T.R. Martin i R.B. Goodman: "The role of chemokines in the pathology of the acute respiratory distress syndrome", poglavlje 6., u "Chemokines in disease: Biology and clinical research", urednik C.A. Hébert, (1999.), Humana Press Inc., Totowa, NJ.

<sup>iii</sup> J.E. Repine i C.J. Beehler, "Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome: two interlocking perspectives", *Am. Rev. Respir. Dis.*, 144, 251-252, (1991.).

## 15 Upala jejunuma i septički šok izazvan *E. coli* liposaharidom kod štakora

*Escherichia coli* lipopolisaharid (LPS) primijenjen intravenski izglednjelim muškim Wistar štakorima uzrokuje nakon dva sata upalu jejunuma (središnji dio tankog crijeva).

20 U ovim eksperimentima upotrijebljeni su izglednjivani (18 sati) mužjaci Wistar štakora (200-280 g), iz Sté Janvier, Le-genest-St Isle, Mayenne, Francuska.

Testirane spojeve suspendira se u vehikulumu (1 % metilceluloza (95 % v/v) + polietilen-glikol 400 (5 % v/v)). Iste se zatim primjenjuje oralno (5 ml/kg), sondom od nehrđajućeg čelika, 1 sat prije primjene inducirajućeg sredstva (LPS).

25 Grupe životinja raspodijeljene su na sljedeći način:

- negativne kontrole: p.o. vehikulum + serumska i.v. fiziološka otopina;
- pozitivne kontrole: p.o. vehikulum + LPS;
- liječenje: p.o. spoj + LPS.

30 Zatim se svjesnim štakorima, podržanim blagim držanjem, intravenski (repna vena), u dozi od 40 mg/kg (5 ml/kg), injicira lipopolisaharid (LPS), endotoksin iz bakterije *Escherichia coli* (serotip 0127:B8). Nakon 2 sata životinje se žrtvuje, otvori im se trbuh i uzme 10 cm dugi odsječak jejunuma (30. do 40. nakon pilorusa), razreže po uzdužnoj osi, obriše i izvaže.

35 Napad se procjenjuje makroskopski (0 = nema, 1 = blag, 2 = umjeren, 3 = težak).

Nakon vaganja odsječak se pričvrsti na ravnu površinu, te se analizatorom slike provede mjerenje postotka hiperemičnih površina.

40 Odmah nakon analize tkivo se odloži u 10 ml Drabkinovog reagensa kako bi se odredilo količinu hemoglobina u tkivu (kolorimetrijski test nakon 24 sata). Većina spojeva prema ovom izumu, testiranih u ovom modelu, pokazala je odličnu aktivnost.

Lipopolisaharid (LPS): Sigma, referenca L-3880, Francuska.

45 Polietilen-glikol: mol.tež. 400, Sigma, referenca P-3265.

Količina hemoglobina u jejunumu: komplet Sigma, Total hemoglobin (ukupni hemoglobin), referenca 525-A.

## 50 Glavna referenca:

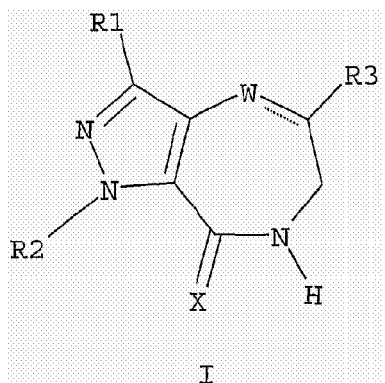
Cardelu Ignasi i sur.: *European Journal of Pharmacology*, 299, 153-159, (1996.).

55

## PATENTNI ZAHTEVI

60

1. Spoj formule I, niže:



**naznačen time što:**

R1 se bira između sljedećih grupa:

vodika;

nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkila koji sadrži 3-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkila koji sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

arilalkila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

nerazgranatog ili razgranatog alkenila koji sadrži 2-6 atoma ugljika;

grupa  $(CH_2)_nOR_B$ ,  $(CH_2)_nCF_3$ ,  $(CH_2)_nC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_nCOOR_B$ ,  $(CH_2)_nOC(O)R_A$ ,  $(CH_2)_nSR_B$ ,  $(CH_2)_nC(S)R_B$ ,  $(CH_2)_nC(S)OR_B$ ,  $(CH_2)_nC(S)SR_B$ ,  $(CH_2)_nNR_BR_C$ ,  $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$ ,  $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_nNR_DC(O)NR_DR_B$  ili  $(CH_2)_nZ$ , gdje

$R_A$  se bira između nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkila koji sadrži 3-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkila koji sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

arilalkila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

nerazgranatog ili razgranatog alkenila koji sadrži 2-6 atoma ugljika;

$R_B$  i  $R_C$ , koji mogu biti isti ili različiti, se bira između: vodika;

nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkila koji sadrži 3-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkila koji sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

arilalkila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

nerazgranatog ili razgranatog alkenila koji sadrži 2-6 atoma ugljika;

gdje  $R_B$  i  $R_C$  mogu tvoriti prsten od 5-7 atoma, koji mogu uključiti jedan ili više heteroatoma koje se bira između S, N i O;

$R_D$  je vodik ili nerazgranati ili razgranati alkil koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

Z je halogen; i

n je cijeli broj od 0 do zaključno 4;

R2 se bira između sljedećih grupa:

nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkila koji sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

cikloalkila koji sadrži 3-6 atoma ugljika;

arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

nerazgranatog ili razgranatog alkenila koji sadrži 2-6 atoma ugljika;

grupa  $(CH_2)_mOR_B$ ,  $(CH_2)_nCF_3$ ,  $(CH_2)_mC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_mCOOR_B$ ,  $(CH_2)_mOC(O)R_A$ ,  $(CH_2)_mSR_B$ ,  $(CH_2)_mC(S)R_B$ ,  $(CH_2)_mC(S)OR_B$ ,  $(CH_2)_mC(S)SR_B$ ,  $(CH_2)_mNR_BR_C$ ,  $(CH_2)_mC(O)NR_BR_C$ ,  $(CH_2)_mNR_CC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_mNR_DC(O)NR_DR_B$  ili  $(CH_2)_mZ$ , gdje

$R_A$ ,  $R_B$ ,  $R_C$ ,  $R_D$  i Z su definirani kao gore, i

m je cijeli broj od 1 do zaključno 4; i

n je cijeli broj od 0 do zaključno 4;

R3 se bira između sljedećih grupa:

vodika;

nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkila koji sadrži 3-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkila koji sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

arilalkila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

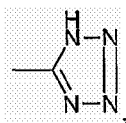
nerazgranatog ili razgranatog alkenila koji sadrži 2-6 atoma ugljika;

grupa  $(CH_2)_nOR_B$ ,  $(CH_2)_nCF_3$ ,  $(CH_2)_nC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_nCOOR_B$ ,  $(CH_2)_nOC(O)R_A$ ,  $(CH_2)_nSR_B$ ,  $(CH_2)_nC(S)R_B$ ,  $(CH_2)_nC(S)OR_B$ ,  $(CH_2)_nC(S)SR_B$ ,  $(CH_2)_nNR_BR_C$ ,  $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$ ,  $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_nNR_DC(O)NR_DR_B$  ili  $(CH_2)_nZ$ , gdje

$R_A$ ,  $R_B$ ,  $R_C$ ,  $R_D$  i  $n$  su definirani kao gore;

gore definirane arilne, arilalkilne i alkilarilne grupe su nesupstituirane ili supstituirane na arilnoj grupi s 1, 2 ili 3 grupe koje se bira između:

halogena, hidroksila, NO, NO<sub>2</sub>, CN, alkoksi koji sadrži 1-4 atoma ugljika,  $(CH_2)_nOR_B$ ,  $(CH_2)_nNR_BR_C$ ,  $(CH_2)_nNC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_nHNSO_2R_B$ ,  $(CH_2)_nN(SO_2R_B)_2$ , CO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>, CF<sub>3</sub> i



gdje  $R_B$ ,  $R_C$  i  $n$  su definirani kao gore; i

istočkana linija u formuli I znači da veza između W i ugljika na položaju 5 može biti:

- jednostruka veza, u kom slučaju W je atom dušika supstituiran s atomom vodika,
- dvostruka veza, u kom slučaju W je nesupstituirani atom dušika;

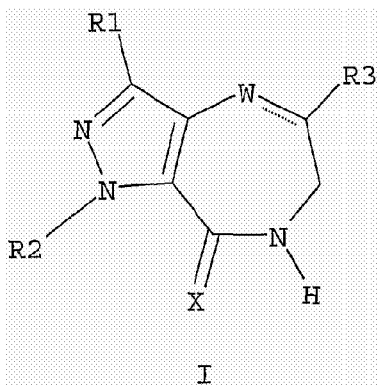
X je S, O, N-CN ili N- $R_B$ , gdje  $R_B$  je definiran kao gore;

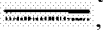
kao i oksidi, tautomerni oblici i odgovarajući optički izomeri ili farmaceutski prihvatljivi derivati spojeva formule I, uz uvjet da kada

R1 predstavlja metilnu grupu, R2 etilnu grupu, W je N, X je atom kisika, a veza između W i ugljika na položaju 5 je dvostruka veza, tada

R3 nije ni nesupstituirana fenilna grupa niti fenilna grupa koja nosi atom fluora u *ortho*-položaju kao jedini supstituent.

2. Spoj formule I, niže:



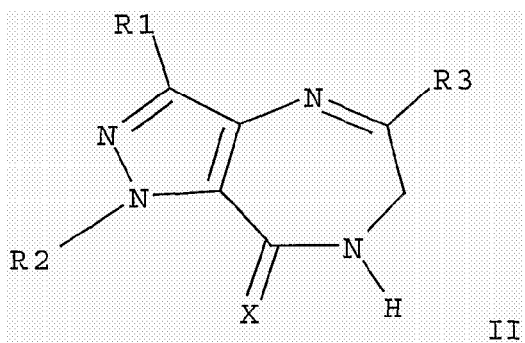
**naznačen time** što R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> i X su definirani kao u zahtjevu 1, W je nesupstituirani atom dušika, a veza između W i ugljika na položaju 5, simbolički prikazana s , je dvostruka veza;

kao i oksidi, tautomerni oblici i odgovarajući izomeri ili farmaceutski prihvatljivi derivati spojeva formule I, uz uvjet da kada

R<sub>1</sub> predstavlja metilnu grupu, R<sub>2</sub> etilnu grupu, W je N, X je atom kisika, a veza između W i ugljika na položaju 5 je dvostruka veza, tada

R<sub>3</sub> nije ni nesupstituirana fenilna grupa niti fenilna grupa koja nosi atom fluora u *ortho*-položaju kao jedini supstituent.

3. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, formule II, niže:



**naznačen time** što:

R<sub>1</sub> je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkilna grupa koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkilna grupa koja sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

arilna grupa koja sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

arilalkilna grupa koja sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarilna grupa koja sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

nerazgranata ili razgranata alkenilna grupa koja sadrži 2-6 atoma ugljika;

grupe (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>B</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CF<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sub>B</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>COOR<sub>B</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)R<sub>A</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SR<sub>B</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>C</sub>C(O)R<sub>B</sub> ili (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Z, gdje

R<sub>A</sub> se bira između nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkila koji sadrži 3-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkila koji sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

arilalkila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

nerazgranatog ili razgranatog alkenila koji sadrži 2-6 atoma ugljika;

$R_B$  i  $R_C$ , koji mogu biti isti ili različiti, se bira između: vodika;

nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkila koji sadrži 3-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkila koji sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

arilalkila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

nerazgranatog ili razgranatog alkenila koji sadrži 2-6 atoma ugljika;

$R_B$  i  $R_C$  mogu tvoriti prsten od 5-7 atoma, koji mogu uključiti jedan ili više heteroatoma koje se bira između S, N i O;

Z je halogen; i

n je cijeli broj od 0 do zaključno 4;

$R_2$  je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika;

$(CH_2)_nCF_3$ , gdje n je cijeli broj od 0 do zaključno 4;

metilciklopropil;

nerazgranati ili razgranati alkenil koji sadrži 2-6 atoma ugljika; ili

grupa  $(CH_2)_mOR_B$  i  $(CH_2)_mCO_2R_B$ , gdje m je cijeli broj od 1 do zaključno 3, a  $R_B$  je opisan kao gore;

$R_3$  je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkilna grupa koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkilna grupa koja sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

arilna grupa koja sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

arilalkilna grupa koja sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarilna grupa koja sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

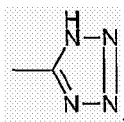
nerazgranata ili razgranata alkenilna grupa koja sadrži 2-6 atoma ugljika;

grupe  $(CH_2)_nOR_B$ ,  $(CH_2)_nC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_nCOOR_B$ ,  $(CH_2)_nOC(O)R_A$ ,  $(CH_2)_nNR_BR_C$ ,  $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$  i  $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$ , gdje

$R_A$ ,  $R_B$ ,  $R_C$  i  $n$  su definirani kao gore;

gore definirane arilne, arilalkilne i alkilarilne grupe su nesupstituirane ili supstituirane na arilnoj grupi s 1, 2 ili 3 grupe koje se bira između:

halogena, hidroksila,  $NO$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ , alkoksi koji sadrži 1-4 atoma ugljika,  $(CH_2)_nOR_B$ ,  $(CH_2)_nNR_BR_C$ ,  $(CH_2)_nNC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_nHNSO_2R_B$ ,  $(CH_2)_nN(SO_2R_B)_2$ ,  $CO_2R_B$ ,  $CF_3$  i



gdje  $R_B$ ,  $R_C$  i  $n$  su definirani kao gore; i

$X$  je  $O$ ,  $S$  ili  $NCN$ .

4. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time** što:

$R_1$  je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkilna grupa koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

alkilcikloalkilna grupa koja sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-6 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

arilna grupa koja sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarilna grupa koja sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

nerazgranata ili razgranata alkenilna grupa koja sadrži 2-6 atoma ugljika;

grupe  $(CH_2)_nOR_B$ ,  $(CH_2)_nC(O)R_B$ ,  $(CH_2)_nCOOR_B$ ,  $(CH_2)_nOC(O)R_A$ ,  $(CH_2)_nNR_BR_C$ ,  $(CH_2)_nC(O)NR_BR_C$ ,  $(CH_2)_nNR_CC(O)R_B$  ili  $(CH_2)_nZ$ , gdje

$R_A$  se bira između nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

$R_B$  i  $R_C$ , koji mogu biti isti ili različiti, se bira između: vodika;

nerazgranatog ili razgranatog alkila koji sadrži 1-6 atoma ugljika;

arila koji sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

alkilarila koji sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

$n$  je cijeli broj od 0 do zaključno 4;

$R_2$  je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika ili grupa  $(CH_2)_mOH$  ili  $(CH_2)_mCO_2H$ , gdje  $m$  je cijeli broj od 1 do zaključno 3;

R3 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-6 atoma ugljika;

cikloalkilna grupa koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

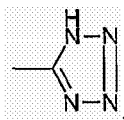
5 arilna grupa koja sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

10 arilalkilna grupa koja sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

10 alkilarilna grupa koja sadrži 6-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora;

15 gore definirane arilne, arilalkilne i alkilarilne grupe su nesupstituirane ili supstituirane na arilnoj grupi s 1, 2 ili 3 grupe koje se bira između:

halogena, hidroksila, NO, NO<sub>2</sub>, CN, alkoksi koji sadrži 1-4 atoma ugljika, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OR<sub>B</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>B</sub>R<sub>C</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NC(O)R<sub>B</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>, CF<sub>3</sub> i



20 gdje R<sub>B</sub>, R<sub>C</sub> i n su definirani kao gore; i

X je O, S ili NCN.

25 5. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time** što:

R1 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika;

cikloalkilna grupa koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

30 alkilcikloalkilna grupa koja sadrži alkilnu grupu koja sadrži 1-3 atoma ugljika i cikloalkilnu grupu koja sadrži 3-6 atoma ugljika;

R2 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika;

35 R3 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika;

40 arilna grupa koja sadrži 5-10 atoma ugljika, izborno prekinutih heteroatomom kojeg se bira između dušika, kisika i sumpora, po mogućnosti fenil ili piridil, gdje arilne grupe su nesupstituirane ili supstituirane s 1, 2 ili 3 grupe koje mogu biti iste ili različite, a bira ih se između NH<sub>2</sub>, halogena, metoksi, hidroksila, CN, CH<sub>3</sub> i CF<sub>3</sub>, i

X je O, S ili NCN.

40 6. Spoj prema zahtjevu 1 ili 2, **naznačen time** što:

R1 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika;

45 R2 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika ili grupa (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OH, gdje n je cijeli broj od 1 do zaključno 4;

50 R3 je nerazgranata ili razgranata alkilna grupa koja sadrži 1-4 atoma ugljika, cikloalkilna grupa koja sadrži 3-6 atoma ugljika, arilna grupa koju se bira između fenila ili tienila, koja može biti nesupstituirana ili supstituirana s grupom koju se bira između halogena, hidroksila, metoksi, NH<sub>2</sub> i CH<sub>3</sub>, i

X je S ili O.

55 7. Spoj prema zahtjevima 1 do 6, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:  
1-etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on;

5-(4-bromfenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on;

1,3-dimetil-5-fenil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on;

5-(4-metoksifenil)-1,3-dimetil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(4-bromfenil)-1,3-dimetil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-metil-5-naft-2-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(3-klortien-2-il)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

metil-3-(1-etil-3-metil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)propanoat;

1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(4-klorfenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(4-aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(4-fluorfenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(3-bromfenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-izopropil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

(±)-1-etil-3-metil-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-(2-hidroksietil)-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(3-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(2-aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(2-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-metil-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on, izomer 1;

1-etil-3-metil-5-fenil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on, izomer 2;

3-metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-metil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(3-aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(4-aminofenil)-3-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(4-aminofenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(4-aminofenil)-3-metil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-metil-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoetil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1,5-dietil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-cikloheksil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-metil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

(±)-1-etil-3-metil-5-pirid-4-il-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-*tert*-butil-1-etil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(4-dietilaminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

*N*-[4-(1-etil-3-metil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)fenil]acetamid;

4-(1-etil-3-metil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

4-(1-etil-3-izopropil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

1-etil-3-izopropil-5-(4-pirolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(2,4-dimetoksifenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-*tert*-butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-izopropil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

4-(3-izopropil-8-okso-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

3-izopropil-1-propil-5-(4-pirolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(2,4-dimetoksifenil)-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3,5-di-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

4-(3-*tert*-butil-1-etil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-pirolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-5-(2,4-dimetoksifenil)-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3,5-di-*tert*-butil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

4-(3-*tert*-butil-8-okso-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

3-*tert*-butil-1-propil-5-(4-pirolidin-1-il-fenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-5-(2,4-dimetoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

1-etil-3-metil-5-pirid-3-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-metil-5-pirid-2-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilcijanamid;

*N*-[4-(1-etil-3-metil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)fenil]-(fenilsulfonil)benzensulfonamid;

(1-etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-il)metilamin;

1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

1-ciklopentil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-ciklopropilmetil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-ciklobutilmetil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-alil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-metil-5-(4-trifluormetilfenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-izopropil-5-(4-trifluormetilfenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-trifluormetilfenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-izopropil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

3,5-di-*tert*-butil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

5-*tert*-butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

(±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

(±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

(±)-3-*sec*-butil-5-fenil-1-propil-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

(±)-3-*sec*-butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-cikloheksil-1-etil-5-fenil-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-cikloheksil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-cikloheksil-5-fenil-1-propil-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-cikloheksil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-cikloheksilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

- 3-cikloheksilmetil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-cikloheksilmetil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-cikloheksilmetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- etilni ester 1-etil-8-okso-5-fenil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-3-karboksilne kiseline;
- 5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- 1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- 1-etil-3-izopropil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 1-etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- 3-izopropil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- (±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- (±)-3-*sec*-butil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-metil-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(3-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(2-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-metil-5-(2,3,4-trimetoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3,5-difenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(4-hidroksifenil)-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-hidroksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(2,6-dimetoksifenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on; i
- 3-etoksimetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.
8. Spoj prema zahtjevima 1 do 6, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:
- 1-etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(4-bromfenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-metil-5-naft-2-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(3-klortien-2-il)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- metil-3-(1-etil-3-metil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)propanoat;

5-(4-klorfenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(4-aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(4-fluorfenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(3-bromfenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-metil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-(2-hidroksietil)-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

1-etil-5-(3-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(2-aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(2-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-metil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(3-aminofenil)-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

5-(4-aminofenil)-3-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(4-aminofenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(4-aminofenil)-3-metil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-metil-5-fenil-1-(2,2,2-trifluoetil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-cikloheksil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-metil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-*tert*-butil-1-etil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

4-(1-etil-3-izopropil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

5-(2,4-dimetoksifenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-*tert*-butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-izopropil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

4-(3-izopropil-8-okso-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

5 5-(2,4-dimetoksifenil)-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3,5-di-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

10 4-(3-*tert*-butil-1-etil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

3-*tert*-butil-5-(2,4-dimetoksifenil)-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

15 3,5-di-*tert*-butil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

4-(3-*tert*-butil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

20 3-*tert*-butil-5-(2,4-dimetoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

25 1-etil-3-metil-5-pirid-3-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-metil-5-pirid-2-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilcijanamid;

30 *N*-[4-(1-etil-3-metil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)fenil]-  
(fenilsulfonil)benzensulfonamid;

1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

35 3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

1-ciklopropilmetil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

40 1-alil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-metil-5-(4-trifluormetilfenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-izopropil-5-(4-trifluormetilfenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

45 3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-trifluormetilfenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-izopropil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

50 3,5-di-*tert*-butil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

5-*tert*-butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

55 5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

(±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

60 (±)-3-*sec*-butil-1-ctil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

- (±)-3-*sec*-butil-5-fenil-1-propil-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- (±)-3-*sec*-butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-cikloheksil-1-etil-5-fenil-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-cikloheksil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-cikloheksil-5-fenil-1-propil-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-cikloheksil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-cikloheksilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-cikloheksilmetil-5-fenil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-cikloheksilmetil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-cikloheksilmetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- etilni ester 1-etil-8-okso-5-fenil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-3-karboksilne kiseline;
- 5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- 1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- 1-etil-3-izopropil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;
- 1-etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- 3-izopropil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;
- (±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- (±)-3-*sec*-butil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3-metil-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(3-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(2-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-3,5-difenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 5-(4-hidroksifenil)-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;
- 3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-hidroksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on; i
- 3-etoksimetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.
9. Spoj prema zahtjevima 1 do 6, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:  
1-etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

1-etil-5-(2-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

5-(4-aminofenil)-3-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(4-aminofenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-cikloheksil-1-etil-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-metil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-*tert*-butil-1-etil-3-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

4-(1-etil-3-izopropil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

5-(2,4-dimetoksifenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-*tert*-butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-izopropil-1-propil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

4-(3-izopropil-8-okso-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

5-(2,4-dimetoksifenil)-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3,5-di-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

4-(3-*tert*-butil-1-etil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

1-etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilcijanamid;

1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

(±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

(±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

(±)-3-*sec*-butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-cikloheksil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5 3-cikloheksil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-cikloheksilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

10 1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

1-etil-3-izopropil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

15 1-etil-5-(4-metoksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

3-izopropil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

20 1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

(±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-(4-metoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

25 1-etil-3-metil-5-(3,4,5-trimetoksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(3-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(2-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

30 1-etil-3,5-difenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

35 5-(4-hidroksifenil)-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-hidroksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on; i

3-etoksimetil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.

40 10. Spoj prema zahtjevima 1 do 6, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:

1-etil-3-metil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

45 3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

50 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

5-(4-aminofenil)-3-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-(4-aminofenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

55 3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

60 1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

4-(1-etil-3-izopropil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

5-*tert*-butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

5 4-(3-izopropil-8-okso-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

3,5-di-*tert*-butil-1-etil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

10 4-(3-*tert*-butil-1-etil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

15 1-etil-3-metil-5-fenil-1,6-dihidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilcijanamid;

1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

20 1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

(±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

25 (±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

(±)-3-*sec*-butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-cikloheksil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

30 3-cikloheksil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-cikloheksilmetil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

35 5-*tert*-butil-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

1-etil-3-izopropil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid;

1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

40 5-(4-hidroksifenil)-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on; i

3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-hidroksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.

11. Spoj prema zahtjevima 1 do 6, **naznačen time** što ga se bira iz grupe koju čine:

45 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

50 5-(4-aminofenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

55 4-(1-etil-3-izopropil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

5-*tert*-butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

4-(3-izopropil-8-okso-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril;

60 3-*tert*-butil-1-etil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion;

(±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

(±)-3-*sec*-butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-cikloheksil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

1-etil-5-(2-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on;

3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-hidroksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on; i

1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid.

12. Spoj, **naznačen time** što isti je 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.

13. Spoj, **naznačen time** što isti je 3-*tert*-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.

14. Spoj, **naznačen time** što isti je 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion.

15. Spoj, **naznačen time** što isti je 5-(4-aminofenil)-1-etil-3-izopropil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.

16. Spoj, **naznačen time** što isti je 1-etil-5-(4-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.

17. Spoj, **naznačen time** što isti je 4-(1-etil-3-izopropil-8-okso-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril.

18. Spoj, **naznačen time** što isti je 5-*tert*-butil-3-izopropil-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.

19. Spoj, **naznačen time** što isti je 4-(3-izopropil-8-okso-1-propil-1,6,7,8-tetrahidropirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-il)benzonitril.

20. Spoj, **naznačen time** što isti je 3-*tert*-butil-1-etil-5-*p*-tolil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.

21. Spoj, **naznačen time** što isti je 3-butil-1-etil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-tion.

22. Spoj, **naznačen time** što isti je (±)-3-*sec*-butil-1-etil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.

23. Spoj, **naznačen time** što isti je (±)-3-*sec*-butil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.

24. Spoj, **naznačen time** što isti je 3-cikloheksil-1-propil-5-pirid-4-il-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.

25. Spoj, **naznačen time** što isti je 3-*tert*-butil-5-(4-metoksifenil)-1-propil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.

26. Spoj, **naznačen time** što isti je 1-etil-5-(2-hidroksifenil)-3-metil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.

27. Spoj, **naznačen time** što isti je 3-*tert*-butil-1-etil-5-(4-hidroksifenil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-on.

28. Spoj, **naznačen time** što isti je 1-etil-3-izopropil-5-fenil-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*e*][1,4]diazepin-8-ilidencijanamid.

29. Farmaceutski pripravak, **naznačen time** što sadrži najmanje jedan spoj definiran prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 28, u kombinaciji s farmaceutski prihvatljivom podlogom.

30. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 28, **naznačen time** što isti je namijenjen upotrebi kao medicinski proizvod.

31. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 28, **naznačen time** što isti je namijenjen upotrebi kao medicinski proizvod za liječenje poremećaja koji uključuju rak, sindrom stečene imunodeficijencije, fibrozu, prekomjerno stvaranje ožiljaka kože, poput normalnog i abnormalnog stvaranja ožiljaka kože nakon ranjavanja ili kirurškog zahvata, osteoartritis, osteoporoza, multiplu sklerozu, anksioznost, depresiju, atopični dermatitis, reumatoidni artritis, septički šok, imunosne bolesti koje uključuju diseminirani (sistemski) lupus eritematosus, psorijazu, odbacivanje presatka i alergijski rinitis, kao i bolesti koje uključuju proizvodnju TNFα, upalne bolesti poput astme, kronične opstruktivne bronhopneumopatije (COPD), postishemijskih oštećenja, plućne hipertenzije, kongestivnog zatajenja srca, akutnog sindroma dišnog distresa i kroničnih upalnih bolesti crijeva (IBD), poput Crohnove bolesti i ulcerativnog kolitisa.

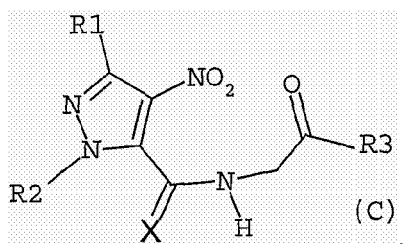
32. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 28, **naznačen time** što isti je namijenjen upotrebi kao medicinski proizvod za liječenje upalnih poremećaja koji uključuju kroničnu opstruktivnu bronhopneumopatiju, astmu ili kronične upalne crijevne bolesti (IBD), poput Crohnove bolesti i ulcerativnog kolitisa.

33. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 28, **naznačen time** što isti je namijenjen upotrebi kao medicinski proizvod za liječenje upalnih poremećaja koji uključuju kroničnu opstruktivnu bronhopneumopatiju i astmu.

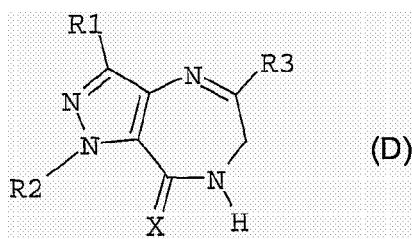
34. Postupak liječenja bolesti ili poremećaja kod kojeg je potrebno liječenje inhibitorom fosfodiesteraze 4, **naznačen time** što se sastoji u primjeni na pacijentu djelotvorne koncentracije spoja formule I prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 28.
35. Upotreba spoja opće formule I prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 28, **naznačena time** što isti je namijenjen pripremi medicinskog proizvoda za liječenje poremećaja kod kojih je potrebna terapija inhibitorom fosfodiesteraze 4.
36. Postupak dobivanja spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1 do 28, **naznačen time** što se sastoji od sljedećih koraka:

1) kada u formuli I X je O ili S, W je N, a veza između W i ugljika na položaju 5, simbolički prikazana s , je dvostruka veza:

– ciklizaciji spoja opće formule (C)



gdje R1, R2, R3 i X imaju značenja dana gore, kako bi se dobilo međuprodukt sinteze ili konačni spoj opće formule D



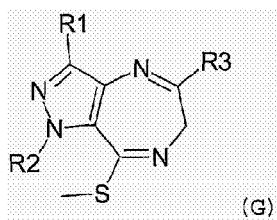
gdje R1, R2, R3 i X imaju značenja dana gore;

2) kada u formuli I X je S, W je N, a veza između W i ugljika na položaju 5, simbolički prikazana s , je dvostruka veza:

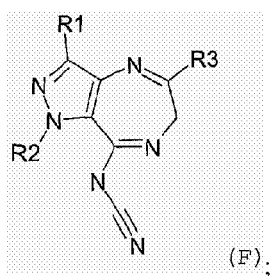
– tioniranju spoja opće formule (D), gdje R1, R2 i R3 imaju značenja dana gore, a X je O, kako bi se dobilo spoj formule I, gdje veza između W i atoma ugljika na položaju 5 je dvostruka veza, W je N, a X je sumpor;

3) kada u formuli I X je N-CN, W je N, a veza između W i ugljika na položaju 5, simbolički prikazana s , je dvostruka veza:

– reakciji spoja opće formule (G)

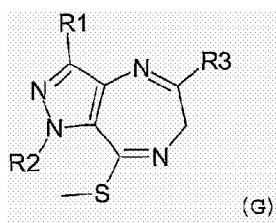


gdje R1, R2 i R3 imaju značenja dana gore, sa spojem formule H<sub>2</sub>N-CN, kako bi se dobilo spoj opće formule F, niže:



4) kada u formuli I X je N-R<sub>B</sub>, W je N, a veza između W i ugljika na položaju 5, simbolički prikazana s , je dvostruka veza:

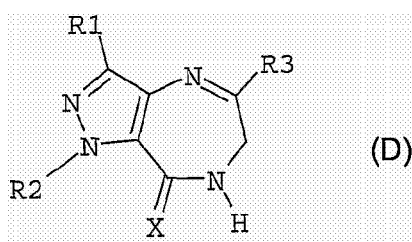
– reakciji spoja opće formule (G)



gdje R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> su definirani kao gore, sa spojem formule H<sub>2</sub>N-R<sub>B</sub>, gdje R<sub>B</sub> je definiran kao gore, kako bi se dobilo spoj formule I, gdje veza između W i atoma ugljika na položaju 5 je dvostruka veza, W je N, a X je N-R<sub>B</sub>;

5) kada u formuli I W je NH, a veza između W i ugljika na položaju 5 je jednostruka veza:

– reakciji spoja opće formule (D)



gdje R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> i X su definirani kao gore, s redukcijom, kako bi se dobilo spoj formule I, gdje W je NH, a veza između W i ugljika na položaju 5 je jednostruka veza.

## SAŽETAK

Ovaj izum odnosi se na nove supstituirane pirazolo[4,3-*e*]diazepine opće formule (I), na farmaceutske pripravke koji ih sadrže, na njihovu upotrebu kao medicinskih proizvoda i na postupke njihovog dobivanja.

