



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 14 712 T2 2006.02.02**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 248 787 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 14 712.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP00/13380**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 991 657.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/049689**

(86) PCT-Anmeldetag: **27.12.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **12.07.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **16.10.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **06.10.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **02.02.2006**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 487/04 (2006.01)**

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0000095 05.01.2000 FR

(73) Patentinhaber:

Warner-Lambert Co. LLC, Morris Plains, N.J., US

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**BURNOUF, Catherine, F-91390 Morsang-sur-Orge,
FR; BERICIBAR, Amaya, F-92340 Bourg-la-Reine,
FR; NAVET, Michel, F-91460 Marcoussis, FR**

(54) Bezeichnung: **Pyrazolo[4,3-e]Diazepine, diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, ihre Verwendung als Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft neue substituierte Pyrazolo[4,3-e]diazepine, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese enthalten, ihre Verwendung als medizinische Produkte und Verfahren zur Herstellung derselben.

Technologischer Hintergrund der Erfindung

[0002] Cyclisches Adenosin-3',5'-monophosphat (cAMP) ist ein überall zu findender, intrazellulärer zweiter Messenger, der ein Zwischenprodukt zwischen einem ersten Messenger (Hormon, Neurotransmitter oder Autacoid) und den zellulären funktionellen Antworten ist: der erste Messenger stimuliert das Enzym, das für die cAMP-Synthese verantwortlich ist; in Abhängigkeit von den betroffenen Zellen interveniert das cAMP dann bei einer großen Anzahl von Funktionen: metabolische, kontraktile oder sekretorische.

[0003] Die Wirkung des cAMP endet, wenn es durch cyclische Nukleotidphosphodiesterasen abgebaut wird, welche intrazelluläre Enzyme sind, die seine Hydrolyse in inaktives Adenosin-5'-monophosphat katalysieren.

[0004] Mindestens 11 Hauptfamilien cyclischer Nukleotidphosphodiesterasen (PDE) wurden bei Säugern unterschieden, die entsprechend ihrer Struktur, ihres kinetischen Verhaltens, ihrer Substratspezifität oder ihrer Empfindlichkeit gegenüber Effektoren mit 1 bis 11 nummeriert wurden (Beavo J.A. et al. (1990) Trends Pharmacol. Sci. 11, 150-155. Beavo J.A. et al.(1994) Molecular Pharmacol. 46, 399-405). Für cAMP sind die PDE4-Enzyme spezifisch.

[0005] Es sind nicht-spezifische Phosphodiesterase-Inhibitor-Verbindungen bekannt, die verschiedene Enzymfamilien hemmen. Dies ist für bestimmte Methylxanthine, z.B. Theophyllin, der Fall. Diese Verbindungen haben einen niedrigen therapeutischen Index, insbesondere wegen ihrer Wirkung auf PDE-Typen, die in anderen Zellen als den Zielzellen vorliegen. Umgekehrt können bestimmte PDE-Familien selektiv durch verschiedene pharmakologische Agentien inhibiert werden: die Hydrolyse cyclischer Nukleotide wird verlangsamt, und ihre Konzentration steigt damit nicht nur in den Zellen an, in denen der PDE-Typ gefunden wird, der gegenüber dem Inhibitor empfindlich ist.

[0006] Ein spezifischer Vorteil wird für die Phosphodiesterasen 4 (PDE4) gezeigt, die in vielen Geweben, einschließlich des Zentralnervensystems, des Herzens, des Vaskulärendothels, des glatten Gefäßmuskels, und in denen der Luftwege, der myeloiden Bahnen und der lymphoiden Bahnen, identifiziert wurden.

[0007] Eine Erhöhung des cAMP in den Zellen, die bei einer Entzündung involviert sind, inhibiert ihre Aktivierung: Inhibierung der Synthese und Freisetzung von Mediatoren in Mastozyten, Monozyten, polymorphonukleären Eosinophilen und Basophilen, Inhibierung der Chemotaxis und Degranulation von polymorphonukleären Neutrophilen und Eosinophilen, Inhibierung der Proliferation und Differenzierung von Lymphozyten.

[0008] Cytokine, insbesondere TNF und Interleukine, die von verschiedenen Leukozyten-Typen, wie z.B. T-Lymphozyten, Monozyten und polymorphonukleären Eosinophilen produziert werden, spielen eine wichtige Rolle bei der Auslösung inflammatorischer Erscheinungsformen, insbesondere bei einer Reaktion auf eine Stimulation durch ein Allergen in den Atemwegen.

[0009] Darüber hinaus reduziert cAMP den Tonus der glatten Muskelfasern in den Luftwegen.

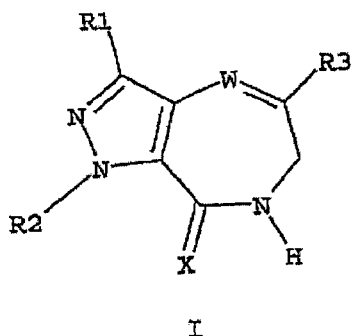
[0010] Somit könnte erwartet werden, dass selektive PDE4-Inhibitoren therapeutische Aktivität als antiinflammatorische und antiallergische medizinische Produkte und in der Behandlung verschiedener Atemwegserkrankungen, z.B. Asthma, Emphysem und chronische Bronchitis, haben würden.

[0011] Ausgedehnte Untersuchungen über mehrere Jahre haben zur Produktion und Entwicklung kräftiger PDE4-Inhibitoren geführt. Es wurde festgestellt, dass dies schwierig ist, und zwar infolge der Tatsache, dass viele potentielle PDE4-Inhibitoren nicht frei von Aktivität auf die Phosphodiesterasen anderer Familien sind.

[0012] Derzeit stellt der Selektivitätsmangel von PDE4-Inhibitoren ein Hauptproblem dar, das das Ausmaß der Funktionen, die durch cAMP reguliert werden, angibt. Demnach besteht ein Bedarf für kräftige und selektive PDE4-Inhibitoren, d.h. Inhibitoren, die keine Wirkung bezüglich PDEs, die zu anderen Familien gehören, und insbesondere für PDEs, die cGMP regulieren, haben.

Zusammenfassung der Erfindung

[0013] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf substituierte Pyrazolo[4,3-e]diazepine der allgemeinen Formel I:



worin

R1 aus den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

linearem oder verzweigtem Alkyl, das 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

Cycloalkyl, das 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

Cycloalkylalkyl, das eine Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, und eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, umfasst;

Aryl, das 5 bis 10 Kohlenstoffatome enthält;

Arylalkyl, das 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält;

den Gruppen $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nCOOR_B$,

R2 aus den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

linearem oder verzweigtem Alkyl, das 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

Cycloalkylalkyl, das eine Alkylgruppe, welche 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, und eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, umfasst;

Cycloalkyl, das 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

Aryl, das 5 bis 10 Kohlenstoffatome enthält;

linearem oder verzweigtem Alkenyl, das 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

den Gruppen $(CH_2)_mOR_B$, $(CH_2)_nCF_3$ und $(CH_2)_mZ$;

R3 aus den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

Wasserstoff;

linearem oder verzweigtem Alkyl, das 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

Cycloalkyl, das 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

Aryl, das 5 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls unterbrochen durch ein Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält;

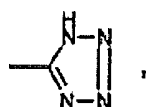
Arylalkyl, das 6 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls unterbrochen durch ein Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält;

Alkylaryl, das 6 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls unterbrochen durch ein Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält;

der Gruppe $(CH_2)_nCOOR_B$;

wobei die oben definierten Aryl-, Arylalkyl- und Alkylarylgruppen unsubstituiert sind oder an der Arylgruppe mit 1, 2 oder 3 Gruppen substituiert sind, welche aus:

Halogen, Hydroxyl, NO, NO₂, CN, Alkoxy, das 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, $(CH_2)_nOR_B$, $(CH_2)_nNR_BR_C$, $(CH_2)_nNC(O)R_B$, $(CH_2)_nHNSO_2R_B$, $(CH_2)_nN(SO_2R_B)_2$, CO₂R_B, CF₃ und



ausgewählt sind, wobei R_B und R_C, die identisch oder unterschiedlich sein können, aus Wasserstoff linearem oder verzweigtem Alkyl, das 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, Aryl, das 5 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, ausgewählt sind, wobei es möglich ist, dass R_B und R_C einen Ring bilden, der 5 bis 7 Atome enthält;

Z ein Halogen ist;

m eine ganze Zahl von 1 bis 4, einschließlich, ist, und

n eine ganze Zahl von 0 bis 4, einschließlich, ist;

wobei die punktierte Linie in Formel I angibt, dass die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5:

– eine Einfachbindung, wobei in diesem Fall W ein Stickstoffatom, substituiert mit einem Wasserstoffatom, dar-

stellt,

– eine Doppelbindung, wobei in diesem Fall W ein unsubstituiertes Stickstoffatom darstellt, sein kann;
X für S, O, N-CN steht;

sowie die Oxide, die tautomeren Formen und die entsprechenden optischen Isomeren oder die pharmazeutisch annehmbaren Derivate der Verbindungen der Formel I,
mit der Maßgabe, dass, wenn

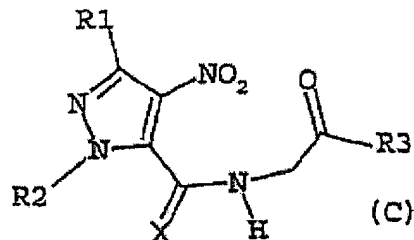
R1 eine Methylgruppe, R2 eine Ethylgruppe darstellt, W N ist, X ein Sauerstoffatom ist und die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5 eine Doppelbindung ist,

dann R3 weder eine unsubstituierte Phenylgruppe noch eine Phenylgruppe, die ein Fluoratom in ortho-Position als einzelnen Substituenten hat, ist; wobei die letztgenannte Verbindung in Goel et al., Synthesis (1987, 2, S. 162-174), offenbart ist.

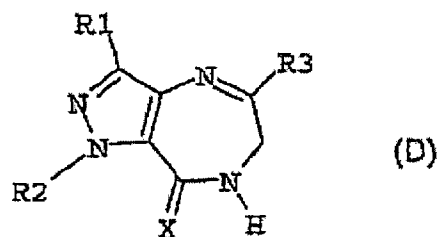
[0014] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung haben inhibitorische Eigenschaften auf die PDE4- und/oder α -TNF-Freisetzung. Einige dieser Verbindungen sind auch selektive Inhibitoren von PDE4-Subtypen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können bei der Behandlung von Beschwerden, einschließlich Krebs, erworbenem Immundefektsyndrom, Fibrose, übermäßiger Narbenbildung, einschließlich übermäßiger dermaler Narbenbildung, z.B. normale oder abnormale Narbenbildung nach Verwundung oder Operation, Osteoarthritis, Osteoporose, Multipler Sklerose, Angst, Depression, atopischer Dermatitis, rheumatoider Arthritis, septischem Schock, Immunkrankheiten, einschließlich systemischem Lupus erythemathodes, Psoriasis, Transplantatabstossung und allergischer Rhinitis, wie auch Krankheiten, die die Produktion von α -TNF involvieren, und insbesondere in der Behandlung von Entzündungsbeschwerden, wie Asthma, chronische obstruktive Bronchopneumopathie (COPD), postischämische Läsionen, pulmonale Hypertension, kongestive Herzinsuffizienz, akutes Atemnotsyndrom und chronische Entzündungskrankheiten des Darms (IBD), z.B. Crohn-Erkrankung und Colitis ulcerosa, verwendet werden.

[0015] Die Erfindung bezieht sich auch auf ein Verfahren zur Synthese einer Verbindung der allgemeinen Formel I, wobei das Verfahren dadurch charakterisiert ist, dass es umfasst:

- 1) wenn in Formel I X O oder S ist, W N ist und die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5, die durch symbolisiert ist, eine Doppelbindung ist;
– die Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (C)



wobei R1, R2, R3 und X die oben gegebene Bedeutung haben, unter Erhalt eines Synthese-Zwischenproduktes oder einer Endverbindung der allgemeinen Formel D



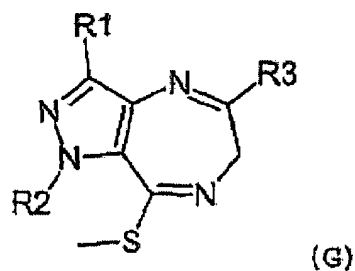
wobei R1, R2, R3 und X die oben gegebenen Bedeutungen haben;

- 2) wenn in Formel I X S ist, W N ist und die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5, die durch symbolisiert ist, eine Doppelbindung ist;

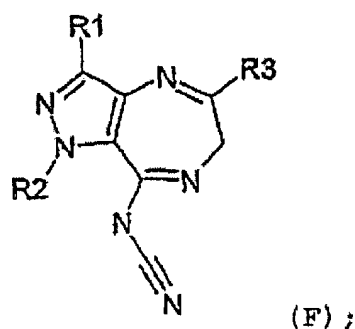
– Thionierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (D), wobei R1, R2 und R3 die oben gegebene Bedeutung haben, und X O ist, unter Erhalt einer Verbindung der Formel I, in der die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoffatom in Position 5 eine Doppelbindung ist, W N ist und X Schwefel ist;

- 3) wenn in Formel I X N-CN ist, W N ist und die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5, die durch symbolisiert ist, eine Doppelbindung ist;

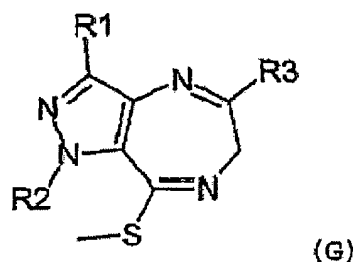
– die Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (G)



wobei R1, R2 und R3 die oben gegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel H_2N-CN unter Erhalt einer Verbindung der folgenden allgemeinen Formel (F):

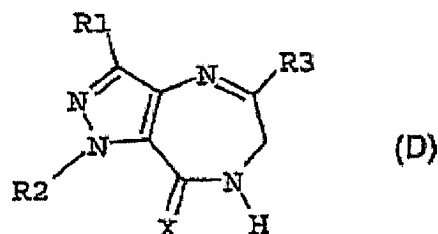


4) wenn in Formel I $X N-R_B$ ist, $W N$ ist und die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5, die durch symbolisiert ist, eine Doppelbindung ist;
– die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (G)



worin R1, R2 und R3 wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel H_2N-R_B , wobei R_B wie oben definiert ist, unter Erhalt einer Verbindung der Formel I, in der die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoffatom in Position 5 eine Doppelbindung ist, $W N$ ist und $X N-R_B$ ist (J. Med. Chem., 42, 1999, 2909-2919);

5) wenn in Formel I $W NH$ ist und die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5 eine Einfachbindung ist:
– die Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (D)



wobei R1, R2, R3 und X wie oben definiert sind, mit einem Reduktionsmittel unter Erhalt einer Verbindung der Formel I, in der $W NH$ ist und die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5 eine Einfachbindung ist.

[0016] Die Erfindung betrifft auch eine pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I, wie sie oben definiert ist, in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

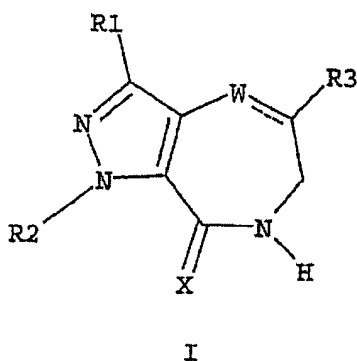
[0017] Die Erfindung bezieht sich auch auf die Verwendung eines substituierten Pyrazolo[4,3-e]diazepins der allgemeinen Formel I als medizinisches Produkt.

[0018] Die Erfindung betrifft auch die Verwendung eines substituierten Pyrazolo[4,3-e]diazepins der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines medizinischen Produkts zur Behandlung von Beschwerden, die mit einer Therapie mit einem Phosphodiesterase 4-Inhibitor in Verbindung stehen.

[0019] Die Erfindung bezieht sich auch auf die Verwendung eines substituierten Pyrazolo[4,3-e]diazepins der allgemeinen Formel I zur Herstellung eines medizinischen Produktes, das zur Behandlung von Säugetieren, und insbesondere zur Behandlung von Menschen bestimmt ist, insbesondere eines medizinischen Produktes, das zur Behandlung von Krankheitszuständen, einschließlich Krebs, erworbenem Immundefektsyndrom, Fibrose, übermäßiger Narbenbildung, einschließlich übermäßiger dermaler Narbenbildung, z.B. normale oder abnormale dermale Narbenbildung nach Verwundung oder Operation, Osteoarthritis, Osteoporose, Multipler Sklerose, Angst, Depression, atopischer Dermatitis, rheumatoider Arthritis, septischem Schock, Immunkrankheiten, einschließlich systemischem Lupus erythemathodes, Psoriasis, Transplantatabstossung und allergischer Rhinitis, Krankheiten, die die Produktion von α -TNF involvieren, und insbesondere Entzündungsbeschwerden, wie Asthma, chronische obstruktive Bronchopneumopathie (COPD), postischämische Läsionen, pulmonale Hypertension, kongestive Herzinsuffizienz, akutes Atemnotsyndrom und chronische Entzündungskrankheiten des Darms (IBD), z.B. Crohn-Erkrankung und Colitis ulcerosa, bestimmt ist.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

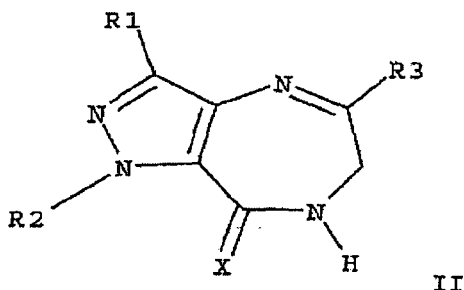
[0020] Die vorliegende Erfindung bezieht sich somit auf die Verbindungen der allgemeinen Formel I:



worin die gepunktete Linie, X, W, R1, R2 und R3 wie oben definiert sind.

[0021] Die Verbindungen der Formel I oben, worin W ein unsubstituiertes Stickstoffatom darstellt und die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5, die durch symbolisiert wird, eine Doppelbindung ist; sind bevorzugt.

[0022] Unter den Verbindungen der allgemeinen Formel I, die somit bevorzugt sind, sind die Verbindungen, die der allgemeinen Formel II entsprechen:



wobei:

R1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

eine Cycloalkylalkylgruppe, die eine Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, und eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, umfasst;

eine Arylgruppe, die 5 bis 10 Kohlenstoffatome enthält;

eine Arylalkylgruppe, die 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält;

die Gruppen $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_B$, ist.

R2 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält;

$(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$,

Cyclopropylmethyl;

lineares oder verzweigtes Alkenyl, das 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

oder eine Gruppe $(\text{CH}_2)_m\text{OR}_B$ ist;

R3 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

eine Arylgruppe, die 5 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls mit einem Heteroatom unterbrochen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält;

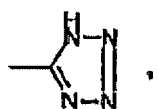
eine Arylalkylgruppe, die 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, gegebenenfalls mit einem Heteroatom unterbrochen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält;

eine Alkylarylgruppe, die 6 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls mit einem Heteroatom unterbrochen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält;

die Gruppe $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_B$ ist;

wobei die oben definierten Aryl-, Arylalkyl- und Alkylarylgruppen unsubstituiert sind oder an der Arylgruppe mit 1, 2 oder 3 Gruppen substituiert sind, welche aus:

Halogen, Hydroxyl, NO, NO_2 , CN, Alkoxy, das 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_B\text{R}_C$, $(\text{CH}_2)_n\text{NC(O)R}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{HNSO}_2\text{R}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{N(SO}_2\text{R}_B)_2$, CO_2R_B , CF_3 und



ausgewählt sind, wobei R_B , R_C und m, n und Z wie oben definiert sind; und X für O, S oder CN steht.

[0023] Die Erfindung bezieht sich insbesondere auf Verbindungen der allgemeinen Formel (II), wobei

R1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

eine Cycloalkylalkylgruppe, die eine Alkylgruppe, welche 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, und eine Cycloalkylgruppe, welche 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, umfasst;

eine Arylgruppe, die 5 bis 10 Kohlenstoffatome enthält;

die Gruppen $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_B$, ist;

R2 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, oder eine Gruppe $(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ ist;

R3 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

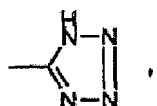
eine Arylgruppe, die 5 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls mit einem Heteroatom unterbrochen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält;

eine Arylalkylgruppe, die 6 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls durch ein Heteroatom unterbrochen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält;

eine Alkylarylgruppe, die 6 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls durch ein Heteroatom unterbrochen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält, ist;

wobei die oben definierten Aryl-, Arylalkyl- und Alkylarylgruppen unsubstituiert sind oder an der Arylgruppe mit 1, 2 oder 3 Gruppen substituiert sind, die aus

Halogen, Hydroxyl, NO, NO_2 , CN, Alkoxy, das 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_B\text{R}_C$, $(\text{CH}_2)_n\text{NC(O)R}_B$, CO_2R_B , CF_3 und



ausgewählt sind, wobei R_B , R_C , m und n wie oben definiert sind; und X für O, S oder CN steht.

[0024] Die Erfindung bezieht sich insbesondere auf Verbindungen der allgemeinen Formel II, wobei:

R1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält;

eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

eine Cycloalkylalkylgruppe, die eine Alkylgruppe, welche 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, und eine Cycloal-

kylgruppe, welche 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, umfasst, ist;
 R2 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, ist;
 R3 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält;
 eine Arylgruppe, die 5 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls durch ein Heteroatom unterbrochen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält, vorzugsweise Phenyl oder Pyridyl, wobei die Arylgruppen unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die gleich oder unterschiedlich sein können und aus NH₂, Halogen, Methoxy, Hydroxyl, CN, CH₃ und CF₃ ausgewählt sind, substituiert sind, ist; und
 X für O, S oder NCN steht.

[0025] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf Verbindungen der allgemeinen Formel II, wobei
 R1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, ist;
 R2 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, oder eine Gruppe (CH₂)_nOH, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 4, einschließlich, ist, ist;
 R3 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, eine Arylgruppe, ausgewählt aus Phenyl und Thienyl, die unsubstituiert oder mit einer Gruppe, ausgewählt aus Halogen, Hydroxyl, Methoxy, NH₂ und CH₃, substituiert sein kann, ist; und
 X für S oder O steht.

[0026] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auch auf die Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei:
 R1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, ist;
 R2 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, oder eine Gruppe (CH₂)_nOH, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 4, einschließlich, ist;
 R3 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, eine Arylgruppe, ausgewählt aus Phenyl und Thienyl, die unsubstituiert oder mit einer Gruppe, ausgewählt aus Halogen, Hydroxyl, Methoxy, NH₂, CH₃, substituiert sein kann, ist; und
 X für S steht.

[0027] Unter den oben definierten Gruppen sind die folgenden Substituenten besonders bevorzugt:
 Die lineare oder verzweigte Alkylgruppe enthält 1 bis 6 Kohlenstoffatome und vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome. Beispiele für solche Gruppen sind inter alia Methyl, Ethyl, n-Propyl und Isopropyl, tert.-Butyl, n-Butyl, sek.-Butyl und Isobutyl.

[0028] Die lineare oder verzweigte Alkenylgruppe enthält 2 bis 6 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome. Beispiele umfassen Ethyliden, Propyliden und Butyliden.

[0029] Die Cycloalkylalkylgruppe umfasst eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatome, enthält, und eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält. Beispiele umfassen Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl und Cyclohexylmethyl.

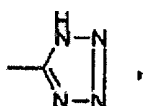
[0030] Die Cycloalkylgruppe umfasst 3 bis 6 Kohlenstoffatome. Beispiele sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

[0031] Die Arylgruppe ist eine aromatische Gruppe, die 5 bis 10 Kohlenstoffatome enthält. Beispiele für solche Gruppen sind Phenyl, Benzyl, Toly und Naphthyl. Diese Arylgruppe kann gegebenenfalls mit einem Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, unterbrochen sein. Der Ausdruck "unterbrochen" bedeutet, dass das Heteroatom ein Kohlenstoffatom des Rings ersetzen kann. Beispiele für solche Gruppen, die ein Heteroatom enthalten, sind inter alia Thienyl und Pyridyl.

[0032] Der Ausdruck Arylalkyl entspricht einer Gruppe, die eine Alkylgruppe und eine Arylgruppe, wie sie oben definiert sind, enthält und die über die Alkylgruppe an den Rest des Moleküls gebunden ist.

[0033] Der Ausdruck Alkylaryl entspricht einer Gruppe, die eine Alkylgruppe und eine Arylgruppe, wie sie oben definiert sind, enthält und die über die Arylgruppe an den Rest des Moleküls gebunden ist.

[0034] Die Aryl-, Alkylaryl- und Arylalkylgruppen, die oben definiert sind, können unsubstituiert sein oder an der Arylgruppe mit 1, 2 oder 3 Gruppen substituiert sein, die ausgewählt sind aus:
 Halogen, Hydroxyl, NO, NO₂, Alkoxy, das 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, (CH₂)_nNR_BR_C, (CH₂)_nNC(O)R_B, (CH₂)_nOR_B, (CH₂)_nHNSO₂R_B, CO₂R_B, CF₃ und



ausgewählt sind, wobei R_B , R_C und n wie oben definiert sind.

[0035] Halogen umfasst Chlor, Brom, Fluor und Iod.

[0036] Die unten aufgelisteten Verbindungen gehören zu den bevorzugten Verbindungen der vorliegenden Erfindung:

1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Bromphenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1,3-Dimethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dimethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Bromphenyl)-1,3-dimethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-naphth-2-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(3-Chlorthien-2-yl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 Methyl-3-(1-ethyl-3-methyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)propanoat,
 1-Ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Chlorphenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-fluorphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(3-Bromphenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Methyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Isopropyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (\pm)-1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(3-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(2-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on, Isomer 1,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on, Isomer 2,
 3-Methyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-methyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(3-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 5-(4-Aminophenyl)-3-tert.-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Aminophenyl)-3-methyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Methyl-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1,5-Diethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-Cyclohexyl-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (\pm)-1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-4-yl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Diethylaminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 N-[4-(1-Ethyl-3-methyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)phenyl]acetamid,
 4-(1-Ethyl-3-methyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrinitril,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(1-Ethyl-3-isopropyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrinitril,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,

5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Isopropyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-Isopropyl-8-oxo-1-propyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrinitril,
 3-Isopropyl-1-propyl-5-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3,5-Di-tert.-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-tert.-Butyl-1-ethyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrinitril,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3,5-Di-tert.-butyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-tert.-Butyl-8-oxo-1-propyl-1,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrinitril,
 3-tert.-Butyl-1-propyl-5-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-3-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-2-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylcyanamid,
 N-[4-(1-Ethyl-3-methyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)phenyl](phenylsulfonyl)benzotriazol-sulfonamid,
 (1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-yl)methylamin,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Cyclopentyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Cyclopropylmethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Cyclobutylmethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Allyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Isopropyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 3,5-Di-tert.-butyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo [4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-5-phenyl-1-propyl-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-ethyl-5-phenyl-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-5-phenyl-1-propyl-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-8-oxo-5-phenyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-3-carbonsäureethylester,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 3-Isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,

(±)-3-sek.-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(3-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(2-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3,5-diphenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Hydroxyphenyl)-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(2,6-Dimethoxyphenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Ethoxymethyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.

[0037] Unter den bevorzugten Verbindungen, die oben definiert sind, sind die folgenden Verbindungen bevorzugt:

1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Bromphenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-naphth-2-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(3-Chlorthien-2-yl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 Methyl-3-(1-ethyl-3-methyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)propanoat,
 5-(4-Chlorphenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-fluorphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(3-Bromphenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo [4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Methyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(3-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(2-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(3-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Aminophenyl)-3-tert.-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Aminophenyl)-3-methyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Methyl-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-Cyclohexyl-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(1-Ethyl-3-isopropyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrifluorid,
 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Isopropyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-Isopropyl-8-oxo-1-propyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrifluorid,
 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3,5-Di-tert.-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo-[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-tert.-Butyl-1-ethyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrifluorid,
 3-tert.-Butyl-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3,5-Di-tert.-butyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-tert.-Butyl-8-oxo-1-propyl-1,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrifluorid,
 3-tert.-Butyl-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,

3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e]-[1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-3-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-2-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-e][1,4]-diazepin-8-ylcyanamid,
 N-[4-(1-Ethyl-3-methyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)phenyl](phenylsulfonyl)benzyl-sulfonamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Cyclopropylmethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Allyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Isopropyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 3,5-Di-tert.-butyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-5-phenyl-1-propyl-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-ethyl-5-phenyl-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-5-phenyl-1-propyl-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-8-oxo-5-phenyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-3-carbonsäureethylester,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 3-Isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(3-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(2-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3,5-diphenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Hydroxyphenyl)-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Ethoxymethyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.

[0038] Unter den bevorzugten Verbindungen, die oben definiert sind, sind die folgenden Verbindungen bevorzugt:

aus der Gruppe bestehend aus:

1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-5-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,

5-(4-Aminophenyl)-3-tert.-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-Cyclohexyl-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(1-Ethyl-3-isopropyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrifluorid,
 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Isopropyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-Isopropyl-8-oxo-1-propyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrifluorid,
 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3,5-Di-tert.-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-tert.-Butyl-1-ethyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrifluorid,
 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylcyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 3-Isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(3-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(2-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3,5-diphenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Hydroxyphenyl)-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Ethoxymethyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,

[0039] Unter den oben definierten, bevorzugten Verbindungen sind die folgenden Verbindungen bevorzugt:

1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1 H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1 H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(1-Ethyl-3-isopropyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrifluorid,
 5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-Isopropyl-8-oxo-1-propyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrifluorid,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5 p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,

3-tert.-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(2-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid.

Derivate der Verbindungen der Erfindung

[0040] Die Verbindungen, die in der Erfindung eingesetzt werden, umfassen die Solvate, die Hydrate, die pharmazeutisch annehmbaren Salze und die polymorphe (unterschiedliche Kristallstrukturen) der Verbindungen gemäß der Erfindung, die als pharmazeutisch annehmbare Derivate davon bezeichnet werden.

[0041] Die pharmazeutisch annehmbaren Salze umfassen z.B.: Acetat, Benzolsulfonat, Benzoat, Bicarbonat, Bitartrat, Bromid, Calciumacetat, Camsylat, Carbonat, Chlorid, Citrat, Dihydrochlorid, Edetat, Edisylat, Estolat, Esylat, Fumarat, Gluceptat, Gluconat, Glutamat, Glykolyarsanilat, Hexylresorcinat, Hydrabamin, Hydrobromid, Hydrochlorid, Hydroxynaphthoat, Iodid, Isethionat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Mandelat, Mesylat, Methylbromid, Methylnitrat, Methylsulphat, Mucal, Napsylat, Nitrat, Pamoat (Embonat), Pantothenat, Phosphat/Diphosphat, Polygalacturonat, Salicylat, Stearat, Subacetat, Succinat, Sulphat, Tannat, Tartrat, Theoclat, Triethiodid, Benzathin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, Meglumin, Procain, Aluminium, Calcium, Lithium, Magnesium, Kalium, Natrium und Zink (siehe auch "Pharmaceutical salts" von Berge S.M. et al. (1997) J. Pharm. Sci. 66: 1-19, deren Inhalt durch Referenz in die vorliegende Erfindung eingearbeitet wird.

[0042] Gemische von Verbindungen werden auch in Betracht gezogen.

Pharmazeutische Formulierungen der Verbindungen der Erfindung

[0043] Die Verbindungen der Erfindung werden in Form von Zusammensetzungen verabreicht, die für die Natur und die Schwere der zu behandelnden Beschwerden geeignet sind. Die tägliche Dosierung beim Menschen liegt üblicherweise zwischen 2 mg und 1 g Produkt, das in einer oder mehreren Einnahmen absorbiert werden kann. Die Zusammensetzungen werden durch Verfahren hergestellt, die dem Fachmann auf diesem Gebiet geläufig sind, und umfassen im Allgemeinen 0,5 bis 60 Gew.-% aktives Ingrediens (Verbindung der Formel I) und 40 bis 99,5 Gew.-% pharmazeutisch annehmbares Vehikel. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen werden somit in Formen hergestellt, die mit dem gewünschten Verabreichungsweg kompatibel sind. Beispielsweise können die folgenden pharmazeutischen Formen ins Auge gefasst werden, obgleich die unten angegebene Liste nicht limitierend ist:

1) Formen zur oralen Verabreichung:

[0044] Tabletten, Cachets, Briefchen mit Pulver für eine trinkbare Suspension, Gelkapseln, Magensaft-resistente Gelkapseln, Formen mit verzögerter Freisetzung, Emulsionen, HPMR-Wafer-Kapseln oder Gelkapseln, Lyophilisate, die unter der Zunge geschmolzen werden sollen, trinkbare Lösungen, Suspensionen und Briefchen mit Pulver für eine trinkbare Lösung.

[0045] Die Pulver, Tabletten, Cachets oder eingekapselten Formen enthalten vorzugsweise 5% bis 70% aktives Ingrediens. Geeignete Träger sind z.B. Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talk, Lactose, Zucker, Pectin, Dextrin, Stärke, Tragacanthgummi, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, niedrigschmelzendes Wachs, Kakaobutter und dergleichen.

[0046] Die Tabletten, Pulver, Cachets und Kapseln können als Dosierungseinheit zur oralen Verabreichung verwendet werden.

[0047] In den Pulvern ist der Träger ein fein verteilter Feststoff, der in einem Gemisch mit der fein verteilten Verbindung der allgemeinen Formel I vorliegt.

[0048] Für die Tabletten wird die aktive Verbindung mit dem Träger, der die erforderlichen Bindungseigenschaften hat, in geeigneter Menge vermischt, und das Gemisch wird dann zu der gewünschten Gestalt und Größe tablettiert.

[0049] Die wässrigen Lösungen zur oralen Verabreichung können hergestellt werden, indem das aktive Ingrediens gelöst wird und, wenn notwendig, Farbstoffe, Aromaverstärker, Aromamittel, Stabilisatoren, Verdi-

ckungsmittel, usw., zugegeben werden. Beispielsweise kann das aktive Ingrediens in Form eines fein verteilten Pulvers in Wasser mit einem viskosen Material, z.B. synthetische Gummis, Harze, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und anderen Suspensiermitteln, die auf dem pharmazeutischen Gebiet bekannt sind, dispergiert werden.

2) Formen zur parenteralen Verabreichung:

Intravenöse Route:

[0050] Wässrige Lösungen, Wasser/Co-Lösungsmittel-Lösungen, Lösungen unter Verwendung eines Solubilisierungsmittels oder mehrerer Solubilisierungsmittel, kolloidale Suspensionen, Emulsionen, Nanopartikelsuspensionen, die zum Injizieren von Formen mit verzögerter Freisetzung, dispergierten Formen und Liposomen verwendet werden können.

[0051] Sterile Lösungen des aktiven Ingrediens in Wasser und/oder Propylenglykol können als Beispiele für flüssige Präparate genannt werden, die zur parenteralen Verabreichung geeignet sind. Die flüssigen Präparate können auch in Form wässriger Lösungen von Polyethylenglykol formuliert werden.

Subkutane/intramuskuläre Route:

[0052] Zusätzlich zu den Formen, die intravenös verwendet werden können und die auch für die subkutanen und intramuskulären Routen verwendet werden können, können auch andere Typen von Formen, z.B. Suspensionen, dispergierte Formen, Gele mit verzögerter Freisetzung und Implantate mit verzögerter Freisetzung verwendet werden.

3) Formen zur topischen Verabreichung:

[0053] Unter den gängigsten topischen Formen sind Cremes, Gele (wässrige Phasen, die mit Polymeren geliert sind), Pflaster, die Verbände sind, die direkt auf die Haut geklebt werden können und die zur Behandlung von Dermatosen ohne perkutane Penetration der aktiven Substanz verwendet werden, Sprays, Emulsionen und Lösungen.

4) Formen zur pulmonalen Verabreichung:

[0054] In dieser Kategorie werden Formen, wie z.B. Lösungen für Aerosole, Pulver für Inhalatoren und andere geeignete Formen, unterschieden.

5) Formen zur nasalen Verabreichung:

[0055] Diese beziehen sich speziell auf Lösungen oder eine Suspension für Tropfen.

6) Formen zur rektalen Verabreichung:

[0056] Es werden inter alia Suppositorien und Gele ausgewählt.

[0057] Zur Herstellung von Suppositorien wird ein niedrigschmelzendes Wachs, z.B. ein Gemisch aus Fettsäureglyceriden und Kakaobutter, in einer ersten Stufe geschmolzen und das aktive Ingrediens wird dann darin dispergiert, z.B. unter mechanischem Rühren. Das geschmolzene homogene Gemisch wird dann in Formen geeigneter Gestalt gegossen und abkühlen und erstarren gelassen.

[0058] Es kann auch die Verwendung von Formen in Betracht gezogen werden, die die Verabreichung von ophthalmischen Lösungen oder die Verabreichung des aktiven Ingrediens auf vaginalem Weg ermöglichen.

[0059] Eine andere wichtige Kategorie pharmazeutischer Formen, die im Kontext der vorliegenden Erfindung verwendet werden können, bezieht sich auf Formen zur Verbesserung der Löslichkeit des aktiven Ingrediens. Beispielsweise kann die Verwendung wässriger Lösungen von Cyclodextrin und insbesondere Formen, die Hydroxypropyl- β -cyclodextrin umfassen, ins Auge gefasst werden. Eine detaillierte Übersicht über diesen Typ pharmazeutischer Formen wird in dem Artikel gegeben, der in Journal of Pharmaceutical Sciences, 1142-1169, 85 (11), 1996, veröffentlicht wurde und der durch Referenz in die vorliegende Patentanmeldung aufgenommen wird.

[0060] Die verschiedenen pharmazeutischen Formeln, die oben empfohlen wurden, werden detailliert in dem Buch "Pharmacie galénique [Pharmaceutical pharmacy]" von A. Lehir (veröffentlicht von Masson, 1992 (6. Ausgabe)) beschrieben, das in die vorliegende Patentanmeldung durch Referenz aufgenommen wird.

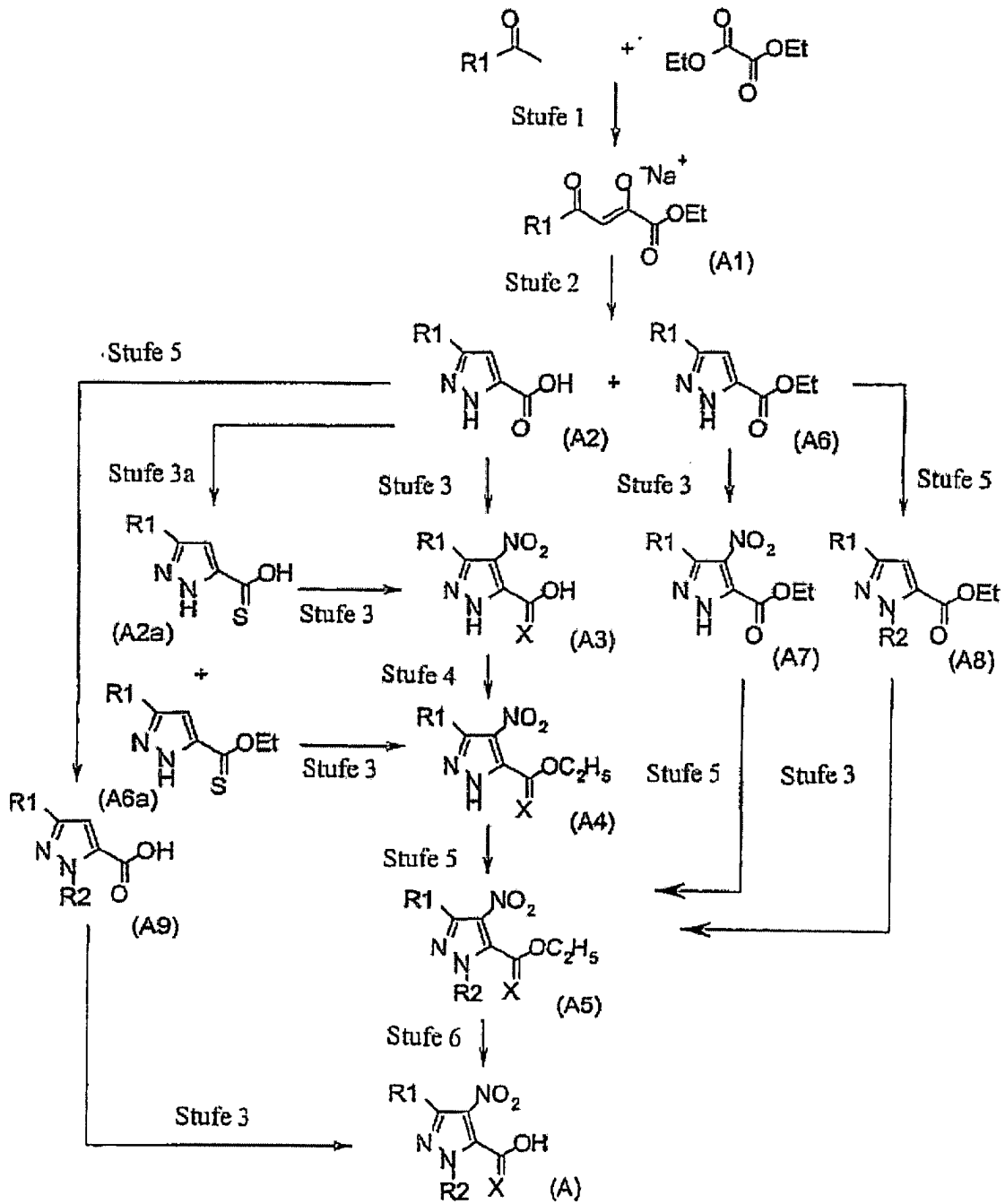
Synthese der Verbindungen der vorliegenden Erfindung

[0061] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß der Erfindung, wie es in den Reaktionsschemata unten erläutert wird. Die Ausgangsmaterialien sind im Handel verfügbar oder können durch Standardverfahren synthetisiert werden.

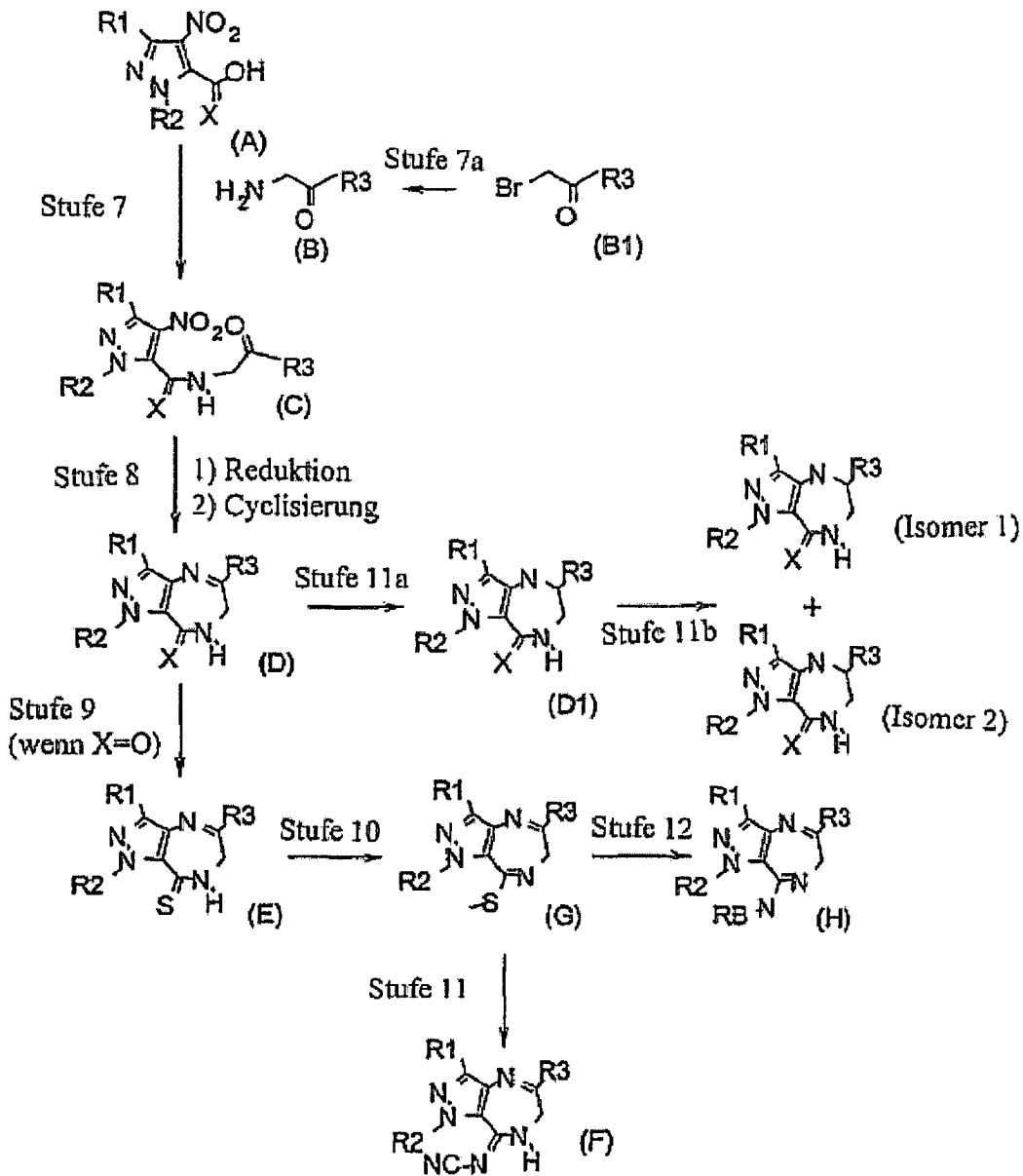
Reaktionsschema 1

[0062] In der folgenden Beschreibung wird jede der Stufen des Reaktionsschemas allgemein beschrieben. Dieses Verfahren und seine verschiedenen Stufen werden in Beispiel 1 beispielhaft erläutert. Wenn eine Stufe nach verschiedenen Verfahren (in Abhängigkeit von den betrachteten Verbindungen) durchgeführt werden kann, werden sie beschrieben (M1, M2, ...) und bezüglich einer Literaturstelle identifiziert. Die Ausgangsmaterialien werden in geeigneter Weise ausgewählt (wobei es möglich ist, die reaktiven Funktionen, wenn sie vorliegen, in herkömmlicher Weise zu schützen).

Reaktionsschema 1



Reaktionsschema 1 (Fortsetzung)



Stufe 1:

[0063] Ein R1-Methylketon, in dem R1 einer der Substituenten der Verbindung der allgemeinen Formel I ist, wird mit einem Diethyloxalat in Gegenwart von Natrium umgesetzt, wobei die Verbindung der allgemeinen Formel A1 erhalten wird.

Stufe 2:

[0064] Dann wird eine Cyclisierung der Verbindung A1 durchgeführt, z.B. mit Hydrazinsulfat in Gegenwart von Kaliumhydroxid, um ein Gemisch des Pyrazols (A2) und des Pyrazols (A6), die jeweils den Substituenten R1 umfassen, zu erhalten. Diese zwei Zwischenprodukte können getrennt und anschließend umgesetzt werden.

Stufe 3a:

[0065] Stufe 3a ist eine alternative Stufe zur Stufe 9, die unten beschrieben wird. Sie ermöglicht die Einführung eines Schwefelatoms in die Position des Substituenten X aus den allerersten Stufen der Synthese durch Umsetzung von A2 oder A6 mit einem geeigneten Reagens, z.B. Lawesson-Reagens, wobei eine Verbindung der Formel A2a oder A6a erhalten wird, in der X O ist oder S und R1 wie oben definiert ist.

Stufe 3:

[0066] Stufe 3 umfasst im Wesentlichen die Nitrierung des Pyrazolkerns. Diese Nitrierung wird an den Verbindungen A2, A2a, A6, A6a, A8 oder A9 durchgeführt und kann nach 3 in der Literatur beschriebenen Verfahren erfolgen:

- unter Verwendung von $\text{NaNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ (Verfahren M1), siehe Beispiel 1; Aust. J. Chem., 47, 1009-1021, 1994;
- unter Verwendung von $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ (Verfahren M2);
- oder unter Verwendung von $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ (Verfahren M3), J. Org. Chem., 46, 3056-3060, 1981, wobei eine Verbindung der Formel A, A3, A4, A5 oder A7, in der X für O oder S steht, erhalten wird.

Stufe 4:

[0067] In dieser Stufe wird die Verbindung A3 verestert. Dies kann durch Umsetzen der Verbindung A3 mit Ethanol in saurem Medium erfolgen. Verbindung A4, in der X für O oder S steht und R1 wie oben definiert ist, wird auf diese Weise erhalten.

Stufe 5:

[0068] Die Pyrazole A2, A4, A6 und A7 werden nach verschiedenen Verfahren alkyliert:

- durch Umsetzung von Dimethylsulfat (unter Erhalt der Derivate, worin R2 = Ethyl) (Verfahren M3), J. Med. Chem., 16, 12, 1346-1354, 1973;
- durch Umsetzung einer Verbindung des Typs R2-hal, worin R2 wie für die Verbindung der allgemeinen Formel I definiert ist und hal ein Halogen ist (Verfahren M5).

[0069] Es wird eine Verbindung der Formel A5, A8 oder A9 erhalten, in der X für O oder S steht.

Stufe 6:

[0070] Während dieser Stufe wird die Esterfunktion (X = O) oder die Thioesterfunktion (X = S) hydrolysiert, z.B. durch Umsetzung der Verbindung A5 mit Natriumhydroxid. Dies liefert Verbindung A, in der X für O oder S steht und R1 und R2 wie oben definiert sind.

Stufe 7:

[0071] Während dieser Stufe wird Verbindung A mit Verbindung B der allgemeinen Formel



worin R3 einer der Substituenten der Verbindung der allgemeinen Formel I ist, umgesetzt. Vorzugsweise wird ein Hydrochlorid der Verbindung B verwendet. Wenn es im Handel nicht verfügbar ist, wird das Produkt (B) in einer Stufe (Stufe 7a) synthetisiert, und zwar ausgehend von Verbindung (B1), die im Handel verfügbar ist oder in der Literatur beschrieben wird. Der nukleophile Ersatz des Broms durch eine primäre Aminfunktion wird nach verschiedenen Verfahren erreicht:

- Delepin-Verfahren (Verfahren M6), J. Heterocyclic Chem., 24, 297-301, 1987.
- Verfahren über die Synthese eines Bisformamids (Verfahren M7), Tetrahedron. Lett., 30, 39, 5285-58-286, 1889; Synthesis, 122-124, 1990.

[0072] Verbindung C, in der X für O oder S steht, wird nach verschiedenen Kopplungsverfahren erhalten (Stufe 7.):

- Verfahren der Kopplung von N-Hydroxysuccinimid und Dicyclohexylcarbodiimid (Verfahren M8, siehe Beispiel 1),
- Verfahren der Kopplung an einen festen Träger (Verfahren M9): Verbindung A (1 Äq.) wird mit N-Cyclohexylcarbodiimid und N'-Methylpolystyrol HL (2 Äq.) in Dichlormethan umgesetzt. Nach Rühren für eine halbe Stunde werden Verbindung B (1 Äq.) und Triethylamin (1 Äq.) zugesetzt. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wird Methylisocyanatpolystyrol HL zugesetzt. Nach 2 Stunden wird das Reaktionsmedium filt-

riert, und das Filtrat wird konzentriert, wobei Verbindung C erhalten wird, in der X für O oder S steht.

– Verfahren der Kopplung mit EDCI 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid und HOBt (1-Hydroxybenzotriazol) (Verfahren M10): Verbindung B wird unter Rühren mit Verbindung A in äquimolarer Menge in Dichlormethan in Gegenwart eines Äquivalents Triethylamin, eines Äquivalents 1-Hydroxybenzotriazol und eines Äquivalents 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimidhydrochlorid umgesetzt. Nach 24 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsmedium mit Wasser gewaschen; die organische Phase wird getrocknet und zur Trockene eingeeengt, wobei die Verbindung der Formel C erhalten wird, in der X für O oder S steht und R1, R2 und R3 wie oben definiert sind.

Stufe 8:

[0073] Während dieser Stufe wird die Verbindung C nach verschiedenen Verfahren cyclisiert um Verbindung D zu erhalten, in der X für O oder S steht und R1, R2 und R3 wie oben definiert sind:

- unter Verwendung von Fe/HCl (Verfahren M11) (siehe Beispiel 1);
- unter Verwendung von SnCl₂ (Verfahren M12): Ein Amid des Typs C wird in Ethanol mit 5 Äquivalenten Zinnchloridhydrat gelöst. Das Reaktionsmedium wird für 4 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird entmineralisiertes Wasser zugesetzt und, wenn die Lösung kalt ist, wird die Lösung mit 30% Natriumhydroxid auf einen basischen pH gebracht. Nach Extraktion mit CH₂Cl₂ und Trocknen wird das Medium zur Trockene eingedampft, wobei die Verbindung des Typs D erhalten wird, die, wenn es erforderlich ist, an Siliciumdioxid oder durch Kristallisation gereinigt wird.

Stufe 9:

[0074] Stufe 9 wird verwendet, wenn es gewünscht wird, eine Verbindung der Formel I zu erhalten, in der X für S steht, wenn in Verbindung D X für O steht. Die Verbindungen dieses Typs werden durch Umsetzung der Verbindung D, in der X für O steht, mit einem geeigneten Reagens erhalten, wobei ihre Thionierung durchgeführt wird. Beispielsweise kann Lawesson-Reagens verwendet werden. Auf diese Weise wird eine Verbindung der Formel E erhalten, in der X für S steht.

Stufen 10 und 11:

[0075] Die Stufen 10 und 11 werden verwendet, wenn es gewünscht ist, eine Verbindung der Formel I zu erhalten, in der X für N-CN steht. Die Verbindungen dieses Typs werden nach verschiedenen Verfahren erhalten:

- Verfahren M13: Durch Umsetzen von Verbindung E mit Natriumhydrid und dann mit Iodmethan unter Erhalt der Verbindung (G). Diese Verbindung wird dann mit Cyanamid und Diethylamin in Kontakt gebracht, wobei eine Verbindung des Typs (F) erhalten wird; Heterocycles, 36, 777-783, 1993.
- Verfahren M14: Ph₃PSnN=C=NSnPPH₃ in Ethanol; J. Med. Chem., 35, 12, 2327-2340, 1992.
- Verfahren M15: Phosphorylchlorid, Cyanamid und Triethylamin; Chem. Pharm. Bull., 42, 12, 2475-2482, 1994.
- Verfahren M16: Cyanamid, Triethylamin [sic], Quecksilberacetat und Acetonitril; Can. J. Chem, 63, 3089-3101, 1985.

Stufen 11a und 11b:

[0076] Stufe 11a macht es möglich, die Iminfunktion der Verbindung D zu reduzieren, indem sie mit einem Reduktionsmittel, z.B. NaBH₄, in einem polaren Gemisch z.B. Methanol/Wasser, in Gegenwart von Palladium-auf-Kohle umgesetzt wird, wobei das Racemat D1, worin X für O oder S steht und R1, R2 und R3 wie oben definiert sind, erhalten wird; die folgende Stufe (1 1b) entspricht der Trennung der Enantiomeren (Isomer 1 und Isomer 2), z.B. durch HPLC, an einer chiralen Diacel-OD-H-Säule (250 mm × 4,6 mm, 50 µm, Durchflusgeschwindigkeit 1 ml/min, 80120 Heptan/Isopropanol).

[0077] Diese Stufen 11a und 11b werden auch im Fall einer Verbindung der Formel D, in der X für N-CN oder N-R_B steht, angewendet.

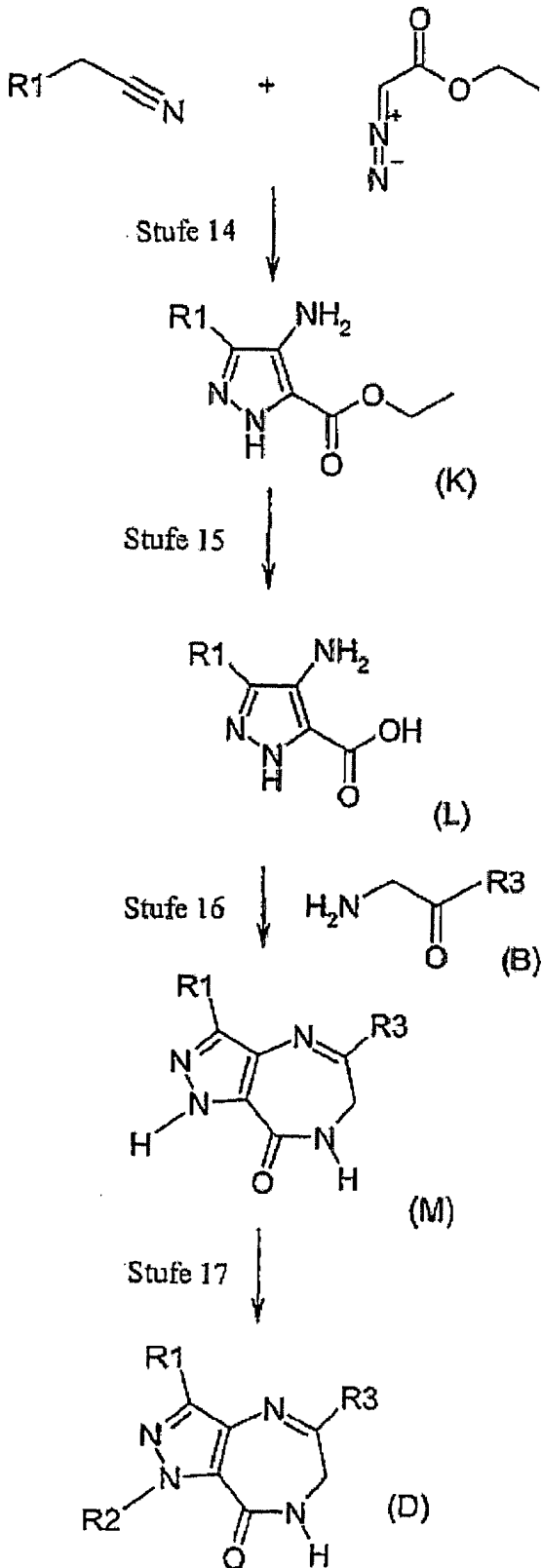
Stufen 10 und 12:

[0078] Stufen 10 und 12 werden verwendet um Verbindungen des Typs H zu erhalten. Stufe 10 erlaubt die Bildung des Derivats G und Stufe 12 führt zur Einführung der Gruppe N-RB nach einem Verfahren, das durch die Literatur nahegelegt wird: J. Med. Chem., 42, 2909-2919, 1999.

Reaktionsschema 2:

[0079] Dieses Reaktionsschema resultiert in der Synthese von Derivaten D, in denen X für O steht und worin R1-Aryl, das 5 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls durch ein Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, unterbrochen, enthält und R2 und R3 wie oben definiert sind. Dieses Verfahren wird durch Beispiel 4 erläutert.

Reaktionsschema 2



Stufe 14:

[0080] Die Synthese des Pyrazols wird unter den Bedingungen durchgeführt, die in Farmaco Ed. Sci., 39, 7, 1984, 618-636, beschrieben sind.

Stufe 15:

[0081] Während dieser Stufe wird die Esterfunktion von Verbindung K hydrolysiert, z.B. durch Umsetzung von Verbindung K mit Natriumhydroxid. Dies liefert Verbindung L.

Stufe 16:

[0082] Diese Stufe führt zur Bildung des Derivats M nach Kupplung mit Verbindung B und Cyclisierung.

Stufe 17:

[0083] Diese Stufe erlaubt die Bildung der Verbindungen D mit $X = O$ und $R_1 = \text{Aryl}$, das 5 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls unterbrochen mit einem Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält, und wobei R_2 und R_3 wie oben definiert sind.

[0084] Verbindung M wird alkyliert, indem sie mit einer Verbindung des Typs $R_2\text{-hal}$, worin R_2 wie für die Verbindung der allgemeinen Formel 1 definiert ist und hal ein Halogen ist, umgesetzt wird. Auf diese Weise wird Verbindung D erhalten.

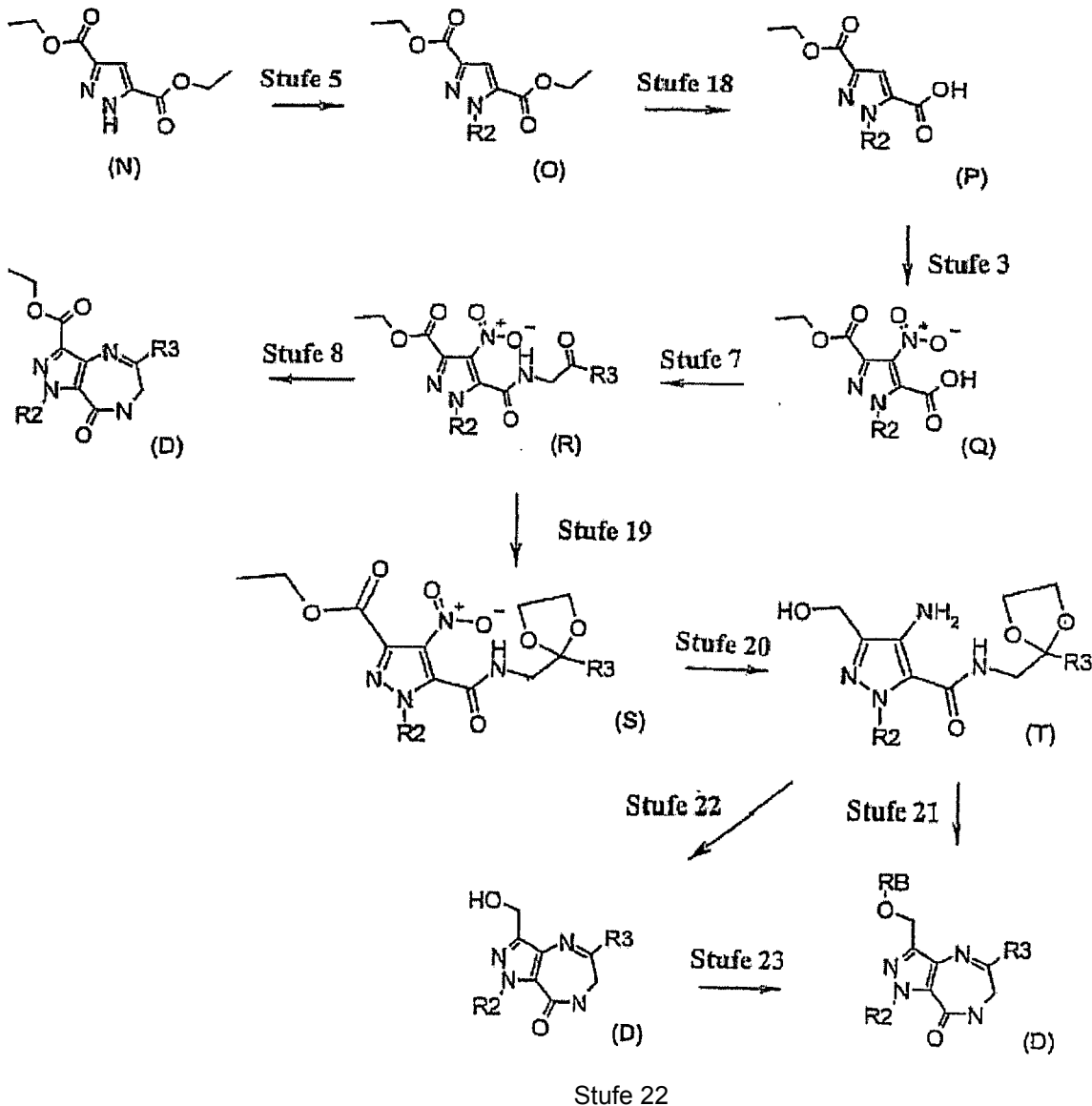
Reaktionsschema 3

[0085] Dieses Schema beschreibt die Synthese von Verbindungen D mit $R_1 = (\text{CH}_2)_n\text{OR}_B$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_B$. Diese Moleküle können über Standardreaktionen der organischen Chemie zur Bildung von Verbindungen D führen, worin $R_1 = (\text{CH}_2)_n\text{C(O)R}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC(O)R}_A$, $(\text{CH}_2)_n\text{SR}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_B\text{R}_C$, $(\text{CH}_2)_n\text{C(O)NR}_B\text{R}_C$, $(\text{CH}_2)_n\text{N-R}_C\text{C(O)R}_B$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{Z}$ und n , R_A , R_B , R_C und Z wie oben beschrieben sind.

[0086] Stufen 3, 5, 7 und 8 werden oben allgemein beschrieben.

[0087] Stufen 5, 18, 3, 7 und 8 werden durch Beispiel 5 erläutert, und Stufen 19, 20 und 21 werden durch Beispiel 97 erläutert.

Reaktionsschema 3



[0088] Diese Cyclisierungsstufe wird in saurem Medium, z.B. 5% HCl, in einem aprotischen Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, durchgeführt um das Hydroxyderivat D mit $R_1 = \text{CH}_2\text{OH}$ zu erhalten.

Stufe 23:

[0089] Diese Stufe führt zur Synthese verschiedener Derivate D ($R_1 = \text{OR}_B$), wobei z.B. eine Verbindung des Typs $R_B\text{-hal}$ verwendet wird, in der R_B wie oben definiert ist und hal ein Halogen ist.

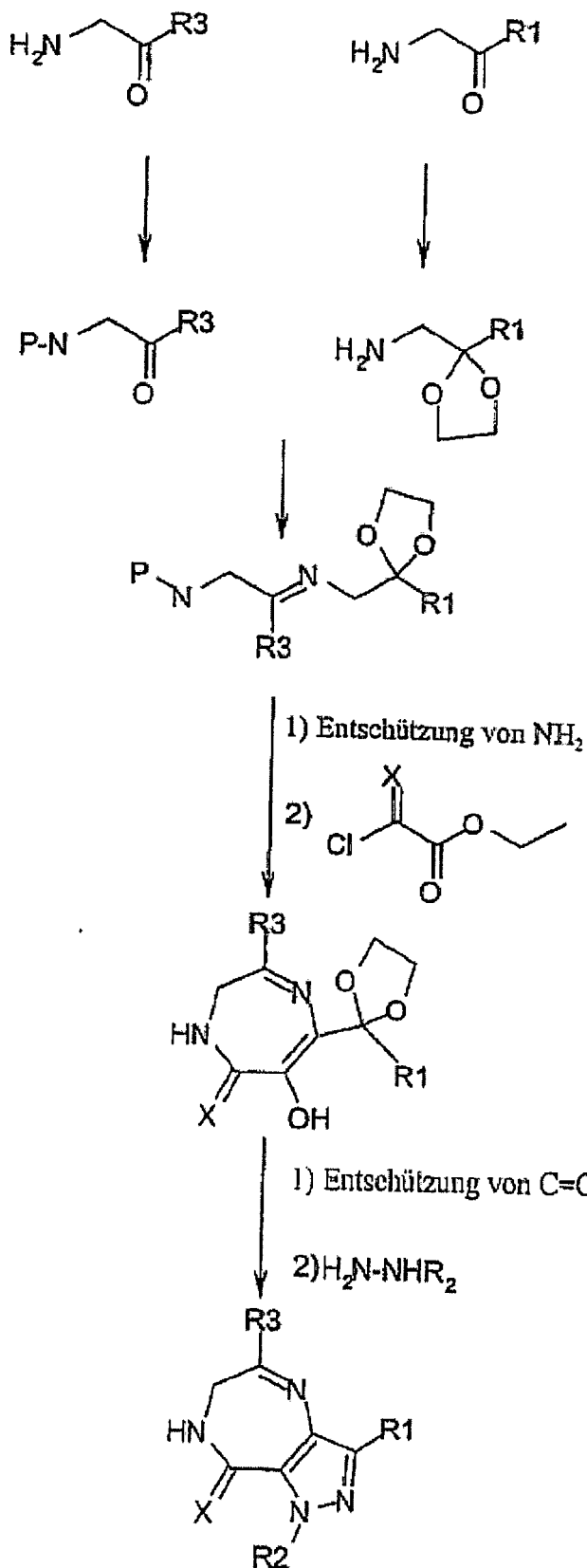
Stufe 21:

[0090] Diese Stufe ist auf die Verwendung hydroxylierter Lösungsmittel, z.B. MeOH und EtOH, während der Cyclisierungsstufe der Verbindung T, limitiert und erlaubt auch die Synthese von Verbindungen D mit $R_1 = \text{OR}_B$.

Reaktionsschema 4

[0091] Dies ist ein alternatives Verfahren zur Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin X für O oder S steht und R_1 , R_2 und R_3 wie oben definiert sind. Dieses alternative Verfahren wird im folgenden Schema erläutert.

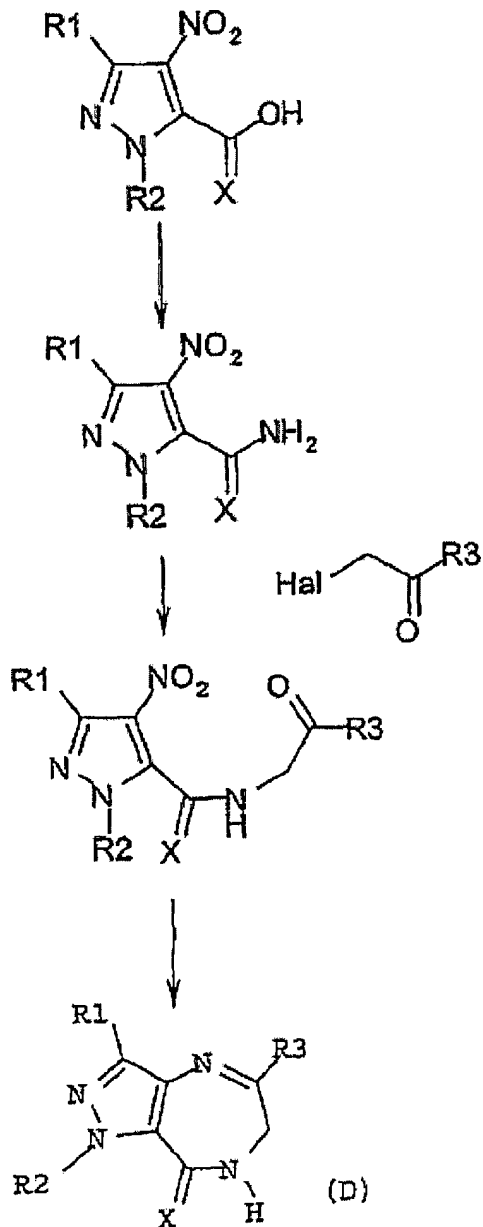
Reaktionsschema 4:



Reaktionsschema 5

[0092] Dies ist ein weiteres Verfahren zur Synthese von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen X für O oder S steht. Dieses Verfahren wird zusammenfassend in dem unten angegebenen Schema erläutert. Eine detailliertere Beschreibung dieser Synthese wird im US-Patent 5 272 147 präsentiert, dessen Inhalt durch Referenz in die vorliegende Patentanmeldung aufgenommen wird.

Reaktionsschema 5



BEISPIELE

BEISPIEL 1

1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on (R1 = Isopropyl; R2 = Ethyl; R3 = Phenyl)

Stufe 1:

[0093] 0,37 g (0,0138 mol) Natrium werden portionsweise unter Stickstoff und bei Raumtemperatur in 40 ml wasserfreiem Ethanol gelöst. 1,86 ml (13,6 mmol) Diethyloxalat in 10 ml wasserfreiem Ethanol werden zugesetzt. 1,47 ml (13,6 mmol) Isopropylmethylketon werden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur (RT) rühren gelassen und dann zur Trockene eingeeengt. Das erhaltene Produkt wird in Form eines orangenen Pulvers isoliert (Verbindung A1): M = 3,1 g (100%).

MS (ES⁺), m/z = 185

R_f (CH₂Cl₂/Aceton 90/10) = 0,91

Stufe 2:

[0094] 0,98 g (14,8 mmol) Kaliumhydroxid werden in 7,5 ml Wasser gelöst, und das Reaktionsmedium wird auf 0°C gekühlt. 3,1 g (14,8 mmol) Verbindung A1 (siehe Schema 1) werden portionsweise zugesetzt, und das Gemisch wird für 30 Minuten bei 0°C gerührt. 1,94 g (14,8 mmol) Hydrazinsulfat werden zugegeben, und das Gemisch wird dann für 45 min bei 0°C gerührt. Nach Filtration wird das Präzipitat mit einer kleinen Wassermenge gespült und dann getrocknet, wodurch 0,93 g (13%) weißes Pulver (Verbindung A2) erhalten werden.

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz)

1,2 ppm (6H, d), 2,95 ppm (1H, m), 6,45 ppm (1H, s), 12,3 ppm (1H, m)

Stufe 3:

[0095] Es wird Verfahren M1 angewendet. 100 ml konzentrierte H₂SO₄ werden in einen Rundkolben eingeführt. Der Kolben wird auf 0°C gekühlt, und es werden 10,09 g (0,065 mol) Verbindung A2 (siehe Schema 1) (0,065 mol) zugesetzt, worauf die Zugabe von 16,5 g (0,195 mol) NaNO₃ folgt. Das Gemisch wird auf RT erwärmt und für 24 h gerührt. Das Reaktionsmedium wird in 200 ml eiskaltes Wasser gegossen, wenn notwendig wird der Kolben gekühlt und es wird für 30 min gerührt. Das Präzipitat wird abfiltriert und mit Wasser gespült. Nach Trocknung werden 4,25 g (33%) weißes Pulver erhalten (Verbindung A3).

MS (ES-), m/z = 198

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz)

1,3 ppm (6H, d), 3,5 ppm (1H, m), 13,9 ppm (2H, m)

Stufe 4:

[0096] Ein Gemisch aus 4,25 g Verbindung A3 (0,021 mol), 24 ml Ethanol und 2,3 ml konzentrierter H₂SO₄ wird in einem Rundkolben für 4,5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsmedium wird eingeeengt und dann in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit Wasser gewaschen; nach dem Trocknen über MgSO₄ wird die organische Phase filtriert und dann konzentriert, wodurch 4 g (83%) Pulver erhalten werden (Verbindung A4).

MS (ES+), m/z = 228

Rf (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) = 0,52

Stufe 5:

[0097] Es wird Verfahren M5 angewendet. 2,77 g (0,02 mol) K₂CO₃ werden unter einem Stickstoffstrom zu einer Lösung von 4 g (0,02 mol) Verbindung A4 in 40 ml wasserfreiem DMF gegeben, worauf der Zusatz von 1,76 ml (0,022 mol) Iodethan folgt. Das Reaktionsmedium wird für 16,5 h auf 60°C erhitzt. Nach Abfiltrieren des Präzipitats wird das Filtrat in Diethylether (100 ml) aufgenommen, und die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und dann konzentriert, wodurch 4 g einer öligen Verbindung erhalten werden.

[0098] Dieses Rohprodukt wird durch Flashchromatographie an einer Silicasäule unter Verwendung des folgenden Elutionsgradienten gereinigt: 50/50 CH₂Cl₂/Heptan bis 80/20 CH₂Cl₂/Heptan, wodurch 2,92 g (57%) eines gelben Öls (Verbindung A5) erhalten werden.

MS (ES+), m/z = 256

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 6:

[0099] 2,92 g (0,011 mol) Verbindung A5 (siehe Schema 1) werden in 15 ml Methanol in einem Rundkolben eingeführt, gefolgt von der Zugabe einer Lösung von 0,68 g (0,0165 mol) Natriumhydroxid in 15 ml Wasser. Das Gemisch wird bei RT für 3 h gerührt. Nach Abdampfen des Methanols wird der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, es wird ein identisches Volumen an Wasser zugesetzt, und das resultierende Gemisch wird dann (unter Rühren) mit konzentrierter (36%) HCl angesäuert. Nach Trennung der Phasen durch Absetzenlassen wird die organische Phase über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert, wodurch 2,3 g weißes Pulver (92%) (Verbindung A) erhalten werden.

MS (ES-), m/z = 226

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz)

1,2 ppm (6H, d), 1,35 ppm (3H, t), 3,35 ppm (1H, m), 4,15 ppm (2H, q)

Stufe 7:

[0100] Es wird Verfahren M8 angewendet. 1 g (4 mmol) Verbindung A (siehe Schema 1) wird in einem Gemisch aus 25,7 ml THF und 1,4 ml DMF gelöst, gefolgt von einer Zugabe von 0,51 g (4 mmol) N-Hydroxysuccinimid unter Stickstoff. Das Reaktionsmedium wird auf 0°C abgekühlt, portionsweise werden 0,91 g (4 mmol) Dicyclohexylcarbodiimid zugesetzt. Das Gemisch wird bei RT über Nacht gerührt. Das gebildete Präzipitat wird abfiltriert, und das Filtrat wird zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird in 20 ml CH₂Cl₂ aufgenommen, 0,75 g (4 mmol) 2-Aminoacetophenonhydrochlorid werden unter Stickstoff zugesetzt, das Reaktionsmedium wird auf 0°C gekühlt, dann werden 0,61 ml (4 mmol) Triethylamin zugegeben, und das Gemisch wird für 3 h bei RT gerührt. Das Reaktionsmedium wird unter Rühren in Wasser gegossen. Nach Extraktion mit Dichlormethan, Waschen mit Wasser und Trocknen über Na₂SO₄ wird die organische Phase zur Trockene eingengt, wodurch 1,3 g (86%) weißes Pulver (Verbindung C) erhalten werden.

MS (ES+), m/z = 345

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0101] Es wird Verfahren M11 angewendet. 1,3 g (3,7 mmol) Verbindung C (siehe Schema 1) werden in ein Gemisch aus 30 ml Ethanol und 7 ml Wasser in einem Rundkolben eingeführt, worauf sich Zugabe von 2,2 g (3,9 mmol) Eisen und 0,5 ml konz. (36%) HCl anschließt. Das Reaktionsmedium wird für 1 h 15 min unter Rückfluss erhitzt. Das Eisen wird durch Filtration entfernt. Das Filtrat wird zur Trockene konzentriert, und der Rückstand wird in CH₂Cl₂ aufgenommen und mit 2 × 70 ml Wasser gewaschen und dann mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen; die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und konzentriert, wodurch ein amorphes, rotes Pulver (M = 0,9 g) erhalten wird.

[0102] Dieses Rohprodukt wird durch Flashchromatographie unter Verwendung des Elutionsgradienten 9812 CH₂Cl₂/Aceton bis 90110 CH₂Cl₂/Aceton gereinigt.

[0103] Das nach Einengung erhaltene rote Pulver wird in der Mindestmenge Diethylether aufgenommen und dann filtriert. Nach Trocknung werden 0,35 g (32%) eines beigefarbenen Pulvers (Verbindung D) isoliert.

MS (ES+), m/z = 297

Fp. = 157,2°C

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 2

1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion (R1 = Isopropyl, R2 = Ethyl, R3 = Phenyl)

Stufe 9:

[0104] 0,2 g (0,67 mmol) Verbindung D (siehe Schema 1) werden in 7 ml Toluol über Sieben aufgelöst, und es werden 0,54 g (1,34 mmol) Lawesson-Reagens unter Stickstoff zugesetzt. Das Gemisch wird für 16,5 h unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsmedium wird auf RT abgekühlt, 2 ml 5% HCl werden dann zugesetzt, anschließend werden 25 ml Methanol und 25 ml Cyclohexan zugegeben; das Gemisch wird gerührt, das Präzipitat wird dann abfiltriert, und die zwei Phasen werden sich durch Absetzen trennen gelassen. Die Methanolphase wird eingengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen und mit Wasser gewaschen; die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingengt.

[0105] Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie (80/20 Cyclohexan/Ethylacetat) gereinigt. Nach Einengung werden 0,15 g (75%) eines gelben Pulvers (Verbindung E) erhalten.

MS (ES+), m/z = 313

Fp. = 164°C

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 3

1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid

(R1 = Isopropyl, R2 = Ethyl, R3 = Phenyl)

Stufe 10:

[0106] Entsprechend M13, werden 1,83 g (5,86 mmol) 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion mit 0,18 g 80%igem Natriumhydrid in unter Rückfluss erhitztem THF für 1 h umgesetzt, und danach werden 0,44 ml Methyljodid bei Raumtemperatur zugesetzt. Das Gemisch wird für 2 h unter Rückfluss erhitzt, wodurch 1,53 g (80%) des erwarteten Methylsulfanyls vom Typ G erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 98°C

MS (ES+), m/z = 327

¹H-NMR (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)

Stufe 11:

[0107] 0,5 g (1,53 mmol) des Methylsulfanyl G werden mit 0,12 g (2 Äq.) Cyanamid umgesetzt, wodurch 0,396 g (81%) des erwarteten Produktes vom Typ F erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 222°C

MS (ES+), m/z = 321

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz)

9,4 ppm (1H, 1 s), 8 ppm (2H, m), 7,4 ppm (3H, m), 4,3 ppm (2H, g), 4,1 ppm (2H, 1 s), 3,1 ppm (1H, m), 1,3 ppm (3H, t), 1,2 ppm (6H, d)

BEISPIEL 4

1-Ethyl-3,5-diphenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Phenyl, R2 = Ethyl, R3 = Phenyl)

Stufe 15:

[0108] 35,75 g (0,15 mol) Verbindung K (siehe Schema 2) in 35 ml Methanol werden in einen Rundkolben eingeführt, worauf sich die Zugabe einer Lösung von 9,24 g (0,231 mol) Natriumhydroxid in 140 ml Wasser anschließt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach dem Einengen wird der Rückstand in Ethanol aufgenommen und dann filtriert und getrocknet, wodurch 26,7 g (87% eines beigefarbenen Pulvers erhalten werden (Verbindung L, siehe Schema 1).

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

¹H-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)

Stufe 16:

[0109] 1,5 g (8,7 mmol) 2-Aminoacetophenonhydrochlorid werden in einem Gemisch aus 50 ml THF und 10 ml DMF gelöst, worauf sich Zusatz von 1,22 ml (8,7 mmol) Triethylamin, 1,34 g (8,7 mmol) 1-Hydroxybenzotriazolhydrat und danach 1,77 g (8,7 mmol) Verbindung L (siehe Schema 2) anschließt, und schließlich die Zugabe von 1,37 g (8,7 mmol) 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid folgt. Das Gemisch wird für 24 h auf 60°C erwärmt. Das gebildete Präzipitat wird abfiltriert, und das Filtrat wird in Wasser aufgenommen. Nach Extraktion mit Ethylacetat werden die Extrakte mit Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Die organische Phase wird zur Trockene eingeeengt, wodurch 1,8 g oranges Pulver erhalten werden. Dieses Rohprodukt wird durch Flash gereinigt, wobei der folgende Elutionsgradient verwendet wird: CH₂Cl₂ bis 95/5 CH₂Cl₂/Methanol. Es wurden 0,45 g (16%) eines beigefarbenen Pulvers (Verbindung M, siehe Schema 2) erhalten.

MS (ES+), m/z = 303

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz)

4,15 ppm (2H, m), 7,3-7,55 ppm (6H, m), 8-8,1 ppm (4H, m), 8,3 ppm (1H, m), 14 ppm (1H, m)

Stufe 17:

[0110] Entsprechend M5, werden 1,23 g (8,9 mmol) K_2CO_3 unter einem Stickstoffstrom zu einer Lösung von 2,7 g (8,9 mmol) Verbindung M (siehe Schema 2) in 30 ml wasserfreiem DMF gegeben, worauf sich der Zusatz von 0,71 ml (8,9 mmol) Iodethan anschließt. Das Reaktionsmedium wird über Nacht auf 60°C erwärmt. Das Reaktionsmedium wird mit Diethylether extrahiert, und die Extrakte werden über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und dann unter Erhalt von 3,6 g einer öligen Verbindung konzentriert. Dieses Rohprodukt wird unter Verwendung des folgenden Elutionsgradienten: CH_2Cl_2 bis 98/2 CH_2Cl_2 /Aceton, durch Flash gereinigt. Das auf diese Weise erhaltene ölige Produkt wird aus Diethylether kristallisiert, wodurch 0,2 g (7%) eines gelben Pulvers (Verbindung (siehe Schema 2)) erhalten werden.

MS (ES+), m/z = 331

1H -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)

BEISPIEL 5

Ethyl-1-ethyl-8-oxo-5-phenyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-3-carboxylat

(R1 = Ethylcarboxylat, R2 = Ethyl, R3 = Phenyl)

Stufe 5:

[0111] 20 g (94 mmol) Diethyl-3,5-pyrazoldicarboxylat (handelsübliches Produkt) werden mit 8,3 ml (103 mmol) Iodethan umgesetzt, wodurch 21,4 g (95%) eines Pyrazols O (siehe Schema 3) erhalten werden.

Rf (95/5 CH_2Cl_2 /MeOH) = 0,70

MS (ES+), m/z = 240,8

1H -NMR ($CDCl_3$, 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)

Stufe 18:

[0112] 21 g (87 mmol) Pyrazol O (siehe Schema 3) werden unter kalten Bedingungen in 100 ml Wasser und 160 ml THF mit einer Lösung von 3,84 g (96 mmol) Natriumhydroxidpellets in 100 ml Wasser umgesetzt. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch 2 h gerührt. Das Gemisch wird dann mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 36% HCl auf pH = 2 azidifiziert und dann mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und dann filtriert und konzentriert, wodurch 13,5 g (73%) Verbindung P erhalten werden (siehe Schema 3).

Rf (80/20 CH_2Cl_2 /MeOH) = 0,55

MS (ES+), m/z = 212,8

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz)

9,1-9,5 ppm (1 H, m), 7,4 ppm (1 H, s), 4,65 ppm (2H, q), 4,3 5 ppm (2H, q), 1,4 ppm (3H, t), 1,3 ppm (3H, t)

Stufe 3:

[0113] Entsprechend M3, werden 6 g (28 mmol) Verbindung P (siehe Schema 3) mit 19,75 g (84 mmol) Kupfernitrat-hemipentahydrat in einem Gemisch aus Trifluoressigsäureanhydrid und Chlorform umgesetzt, wodurch 6,9 g (95%) Verbindung Q (siehe Schema 3) erhalten werden.

Rf (80/20 CH_2Cl_2 /MeOH + 0,3% HCOOH) = 0,46

MS (ES⁻), m/z = 255,8

1H -NMR (DMSO, 400 MHz)

4,55 ppm (2H, q), 4,3 ppm (2H, q), 1,4 ppm (3H, t), 1,3 ppm (3H, t)

Stufe 7:

[0114] Entsprechend M8, werden 3 g (11,7 mmol) Verbindung Q (siehe Schema 3) mit 2 g (11,7 mmol) 2-Aminoacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 4,38 g Verbindung R (siehe Schema 3) erhalten werden.

MS (ES+), m/z = 372,8

1H -NMR ($CDCl_3$, 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)

Stufe 8:

[0115] Entsprechend M11, wird 1 g (2,7 mmol) Verbindung R (siehe Schema 3) mit 0,3 g (5,4 mmol) Eisen und 0,27 ml 36%iger HCl in einem Gemisch aus Ethanol und Wasser unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,1 g (12%) der erwarteten Verbindung D erhalten werden (siehe Schema 3).

Rf (50/50 Cyclohexan/EtOAc) = 0,19

SM (ES⁺), m/z = 327

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 6

1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Methoxyphenyl)

Stufe 7:

[0116] Entsprechend M8 werden 0,5 g (2,5 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (siehe J. Med. Chem., 16, 1973, 1346-1354, oder US-Patent 3 700 657) mit 0,5 g 2-Amino-4'-methoxyacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 0,78 g (90%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 151°C

Analyse, errechnet für C₁₆H₁₈N₄O₅

C, 55,49; H, 5,24; N, 16,11; O, 23,10

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

Stufe 8:

[0117] Gemäß M11 werden 0,6 g (1,73 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 1,04 g Eisen und 0,173 ml 36%igem HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,35 g (70%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 178°C

MS (ES⁺), m/z = 299

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 7

5-(4-Bromphenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Bromphenyl)

Stufe 7:

[0118] Entsprechend M8 werden 0,5 g (2,5 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,51 g 2-Amino-4'-bromacetophenylhydrochlorid umgesetzt, wodurch 0,57 g (60%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 184°C

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Analyse, errechnet für C₁₅H₁₅BrN₄O₄

C, 45,59; H, 3,83; Br, 20,22; N, 14,18; O, 16,19

gefunden: C, 45,42; H, 3,74; Br, 19,99; N, 14,11; O, 16,22

Stufe 8:

[0119] Entsprechend M11 werden 0,475 g (1,2 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 0,721 g Eisen und 0,12 ml 35% HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,25 g (60%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 223°C

MS (ES⁺), m/z = 348

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 8

1-Ethyl-3-methyl-5-naphth-2-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl), R2 = Ethyl, R3 = Naphthyl)

Stufe 7:

[0120] Entsprechend M8 werden 0,45 g (2,25 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,5 g 2-Amino-1-naphth-2-ylethanonhydrochlorid umgesetzt um 0,588 g (75%) eines Amids vom Typ C zu erhalten (siehe Schema 1).

Rf (5/5 Cyclohexan/EtOAc) = 0,25

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0121] 0,58 g (1,58 mmol) Amid C (siehe Schema 1) wird mit 0,948 g Eisen und 0,158 ml 36% HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,32 g (79%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 193°C

MS (ES⁺), m/z = 319

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 9

5-(3-Chlorthien-2-yl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = Chlorthienyl)

Stufe 7:

[0122] Entsprechend M8 werden 0,235 g (1,18 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,5 g 2-Amino-1-(3-chlorthien-2-yl)ethanonhydrochlorid umgesetzt um 0,32 g (76%) eines Amids vom Typ C zu erhalten (siehe Schema 1), in dem R1, R2 und R3 wie in diesem Beispiel definiert sind.

Rf (5/5 Cyclohexan/EtOAc) = 0,53

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0123] Entsprechend M11 werden 0,31 g (0,87 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 0,52 g Eisen und 0,087 ml 36% HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,135 g (50%) des erwarteten Produktes D (siehe Schema 1) erhalten werden.

Fp. = 213°C

MS (ES⁺), m/z = 309

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 10

Methyl-3-(1-ethyl-3-methyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)propanoat

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = Methylpropanoat)

Stufe 7:

[0124] Entsprechend M8 werden 0,44 g (2,21 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,41 g (1 Äq.) Methyl-5-amino-4-oxopentanoathydrochlorid umgesetzt, wodurch 0,63 g (87%) eines Amids des Typs C erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (95/5 CH₂Cl₂/Methanol) = 0,48

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0125] Entsprechend M11 werden 0,6 g (1,83 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 1,1 g Eisen und 0,18 ml 36% HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,42 g (83%) des erwarteten Produktes D (siehe Schema 1) erhalten werden.

Fp. = 68°C

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 11

5-(4-Chlorphenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Chlorphenyl)

Stufe 7:

[0126] Entsprechend M8 werden 0,5 g (2,5 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,517 g (1 Äq.) 2-Amino-4'-chloracetophenylhydrochlorid umgesetzt, wobei 0,5 g (57%) eines Amids des Typs C erhalten werden (siehe Schema 1), worin R1, R2 und R3 wie in diesem Beispiel definiert sind.

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0127] Entsprechend M11 werden 0,45 g (1,28 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 0,77 g Eisen und 0,128 ml 36% HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,27 g (70%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 215°C

MS (ES⁺), m/z = 303

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 12

5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Aminophenyl)

Stufe 7:

[0128] Entsprechend M8 werden 0,5 g (2,5 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,540 g (1 Äq.) 2-Amino-4'-nitroacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 0,45 g (50%) eines Amids des Typs C erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (EtOAc) = 0,9

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0129] Entsprechend M 11 werden 0,38 g (1,05 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 0,63 g Eisen und 0,105 ml 36% HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch umgesetzt, wodurch 0,12 g (40%) des erwarteten Produktes D (siehe Schema 1) erhalten werden.

Fp. = 212°C

MS (ES⁺), m/z = 284¹H-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)

BEISPIEL 13

1-Ethyl-5-(4-fluorphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Fluorphenyl)

Stufe 7:

[0130] Entsprechend M8 werden 0,1 g (0,53 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,1 g 2-Amino-4'-fluoracetophenonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 0,17 g (96%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (5/5 Cyclohexan/EtOAc) = 0,45

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0131] Entsprechend M11 werden 0,16 g (0,48 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 0,287 g Eisen und 0,048 ml 36% HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch umgesetzt, wodurch 0,08 g des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 174°C

MS (ES⁺), m/z = 287¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,0 ppm (2H, m), 7,15 ppm (2H, m), 6,? ppm (1 H, t), 4,5 ppm (2H, q), 4,1 ppm (2H, d), 2,4 ppm (3H, s), 1,5 ppm (3H, t)

BEISPIEL 14

5-(3-Bromphenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 3-Bromphenyl)

Stufe 7:

[0132] Entsprechend M8 werden 0,08 g (0,4 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,1 g (1 Äq.) 2-Amino-3'-bromacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 0,16 g (100%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (98/2 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,29¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,15 ppm (1 H, 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)

Stufe 8:

[0133] Entsprechend M1 werden 0,16 g (0,4 mmol) des Amids C mit 0,24 g Eisen und 0,04 ml 36% HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,06 g (43%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema).

Fp. = 173°C

MS (ES⁺), m/z = 348¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,1 ppm (1 H, m), 7,9 ppm (1 H, m), 7,6 ppm (1 H, m), 7,4 ppm (1 H, m), 7,25 ppm (1 H, 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)

BEISPIEL 15

3-Methyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Propyl, R3 = Phenyl)

Stufe 7:

[0134] Entsprechend M8 werden 0,37 g (1,6 mmol) 5-Methyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,28 g (1,6 mmol) 2-Aminoacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 0,54 g (96%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (90/10 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,7¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,0 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)

Stufe 8:

[0135] Entsprechend M11 werden 0,138 g (0,42 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 0,28 g Eisen und 0,05 ml 36% HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,072 g (61%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 171 °C

MS (ES⁺), m/z = 283¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 16

1-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Hydroxyethyl, R3 = Phenyl)

Stufe 5:

[0136] 6,3 g (33,8 mmol) eines Pyrazyls vom Typ A4 (siehe Schema 1 und J. Org. Chem., 21, 833-835, 1956; Gazz. Chim. Ital., 75, 121-131, 1945) werden mit 8,48 g (40,5 mmol) 2-(2-Bromethoxy)tetrahydro-2H-pyran (handelsübliches Produkt) umgesetzt, wodurch 3,44 g (31%) eines Pyrazols A5 erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (95/5 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,47¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 6:

[0137] 1,1 g (3,4 mmol) des Pyrazols A5 (siehe Schema 1) werden mit 0,2 g (5,1 mmol) Natriumhydroxid in einem Gemisch aus Methanol und Wasser umgesetzt, wodurch 0,97 g (95%) eines Pyrazols vom Typ A erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (80/20 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,26¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 7:

[0138] Entsprechend M8 werden 0,9 g (3 mmol) 2-(2-Hydroxyethyl)-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,52 g (3 mmol) 2-Aminoacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 1,43 g (100%, roh) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (90/10 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,51¹H-NMR (CDCl₃, 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 ppm (2H, m), 2,55 ppm (3H, s), 1,9-1,4 ppm (6H, m)

Stufe 8:

[0139] Entsprechend M11 werden 1,4 g (3 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 1,8 g Eisen und 0,31 ml 36% HCl in einem Gemisch aus Ethanol und Wasser unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,09 g (11%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 75°C

MS (ES⁺), m/z = 285¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 17

1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion (R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = Phenyl)

Stufe 9:

[0140] 0,2 g (0,74 mmol) eines Pyrazoldiazepins des Typs D (siehe Schema 1), in dem R1, R2 und R3 wie in diesem Beispiel definiert sind, wird in Toluol mit 0,6 g (2 Äq.) Lawesson-Reagens unter Rückfluss erhitzt, wodurch 188 mg (89%) des erwarteten Produktes E erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 203,5°C

MS (ES⁺), m/z = 285

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 18

1-Ethyl-5-(3-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 3-Methoxyphenyl)

Stufe 7:

[0141] Entsprechend M8 werden 0,5 g (2,51 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,51 g (2,51 mmol) 2-Amino-3'-methoxyacetophenonhydrochlorid umgesetzt (Patent, Brachwitz, Werner, DD65929, 1967), wobei 0,8 g (92%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (90/10 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,87

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0142] Entsprechend M11 werden 0,792 g (2,29 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 1,37 g Eisen und 0,23 ml 36%igem wässrigem HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch umgesetzt, wobei 0,312 g (46%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 120°C

MS (ES⁺), m/z = 299

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 19

5-(2-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 2-Aminophenyl)

Stufe 7:

[0143] Entsprechend M8 werden 1,11 g (5,56 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,5 g 2-Amino-2'-nitroacetophenonhydrochlorid umgesetzt um 0,246 g (44%) eines Amids vom Typ C zu erhalten (siehe Schema 1).

Rf (90/10 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,87

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0144] Entsprechend M11 werden 0,237 g (0,66 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 0,4 g Eisen und 0,07 ml 36%igem HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch umgesetzt, wodurch 0,08 g (43%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 156°C

MS (ES⁺), m/z = 284

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 20

1-Ethyl-5-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 2-Methoxyphenyl)

Stufe 7:

[0145] Entsprechend M8 werden 0,24 g (1,22 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,245 g (1,22 mmol) 2-Amino-2'-methoxyacetophenonhydrochlorid (J. Org. Chem., 37, 2494-2496, 1972) unter Erhalt von 0,197 g (47%) eines Amids vom Typ C (siehe Schema 1) umgesetzt.

Rf (95/5 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,8¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0146] Entsprechend M8 werden 0,19 g (0,55 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 0,33 g Eisen und 0,055 ml 36% HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,07 g (43%) des erwarteten Produktes D (siehe Schema 1) erhalten werden.

Fp. = 214°C

MS (ES⁺), m/z = 299¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 21

3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = tert.-Butyl, R2 = Ethyl, R3 = Phenyl)

Stufe 3:

[0147] Entsprechend M1 werden 9 g (46 mmol) Ethyl-5-tert.-butyl-2H-pyrazol-3-carboxylat mit 11,61 g NaNO₃ in 90ml konzentriertem H₂SO₄ umgesetzt, wodurch 4,5 g (41%, weißes Pulver) einer Verbindung vom Typ A4 erhalten werden.

MS (ES⁻), m/z = 240Rf (90/10 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,54

Stufe 5:

[0148] Entsprechend M5 werden 4,8 g (19,8 mmol) von Verbindung A7 (siehe Schema 1) mit 1,74 ml (22 mmol) Jodethan umgesetzt, wodurch 4 g einer Verbindung vom Typ A5 (siehe Schema 1) (gelbes Öl, 75%) erhalten werden.

MS (ES⁺), m/z = 270¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1,35 ppm (12H, m), 1,4 ppm (3H, t), 4,35 ppm (4H, q)

Stufe 6:

[0149] 4 g (14,8 mmol) von Verbindung A5 (siehe Schema 1) werden mit 0,89 g (22 mmol) Natriumhydroxid, gelöst in einer Methanol-/Wassermischung, umgesetzt, wodurch 3,2 g einer Verbindung vom Typ A (siehe Schema 1) (weißes Pulver, 89%) erhalten werden.

MS (ES⁻), m/z = 240¹H-NMR (DMSO, 400 MHz)

1,05 ppm (9H, s), 1,1 ppm (3H, t), 4,05 ppm (2H, q), 14,4 ppm (1H, m)

Stufe 7:

[0150] Entsprechend M8 werden 1 g (4,1 mmol) von Verbindung A7 (siehe Schema 1) mit 0,7 g 2-Aminoacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 1,3 g (88%) einer Verbindung vom Typ C (siehe Schema 1) erhalten werden.

MS (ES⁺), m/z = 359

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1,45 ppm (9H, s), 1,5 ppm (3H, t), 4,2 ppm (2H, 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)

Stufe 8:

[0151] Gemäß M11 werden 1,3 g (3,6 mmol) Verbindung C (siehe Schema 1) mit 0,5 ml HCl und 2,16 g Eisen in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,2 g (18%) des erwarteten Produktes D (siehe Schema 1) erhalten werden.

MS (ES⁺), m/z = 311

Fp. = 160°C

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

1,5 ppm (12H, m), 4,1 ppm (2H, d), 4,55 ppm (2H, q), 6,7 ppm (1H, m), 7,45 ppm (3H, m), 8,0 ppm (2H, d)

BEISPIEL 22

3-Methyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion

(R1 = Methyl, R2 = Propyl, R3 = Phenyl)

Stufe 9:

[0152] 0,57 g (2 mmol) 3-Methyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo(4,3-e)[1,4]diazepin-8-on werden in Toluol mit 1,6 g (4 mmol) Lawesson-Reagens unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,58 g (97%) einer Verbindung des Typs E erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 299

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Fp. = 156°C

BEISPIEL 23

1-Ethyl-3-methyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = p-Tolyl)

Stufe 7:

[0153] Entsprechend M8 werden 0,31 g (1,56 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,29 g (1,56 mmol) 2-Amino-4'-methylacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 0,5 g (98%) eines Amids des Typs C erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (90110 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,85

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0154] Entsprechend M11 werden 0,5 g (1,51 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 0,94 g Eisen und 0,17 ml 36% HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,15 g (34%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 185°C

MS (ES⁺), m/z = 283

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 24

5-(3-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 3-Aminophenyl)

Stufe 7:

[0155] Entsprechend M8 werden 0,92 g (4,62 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 1 g (4,62 mmol) 2-Amino-3'-nitroacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 1,3 g (78%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (90/10 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,89

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0156] Entsprechend M11 werden 1,3 g (3,6 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 2,15 g Eisen und 0,38 ml 36% HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,34 g (34%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 80°C

MS (ES⁺), m/z = 284

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 25

3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion

(R1 = tert.-Butyl, R2 = Ethyl, R3 = Phenyl)

Stufe 9:

[0157] 0,37 g (2,2 mmol) 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on werden mit 0,96 g (4,4 mmol) Lawesson-Reagens umgesetzt, wodurch 0,25 g eines gelben Pulvers erhalten werden (66%).

MS (ES⁺), m/z = 327

Fp. = 230°C

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 26

5-(4-Aminophenyl)-3-tert.-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = tert.-Butyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Aminophenyl)

Stufe 7:

[0158] Entsprechend M8 werden 1,2 g (4,9 mmol) 5-tert.-Butyl-2-ethyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 1,06 g 2-Amino-4'-nitroacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 1,15 g (58%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁻), m/z = 402

¹H-NMR (CDCl₃, 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 ppm (2H, d), 8,35 ppm (2H, d)

Stufe 8:

[0159] Entsprechend M11 werden 1,15 g (2,8 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 0,5 ml HCl und 1,7 g Eisen in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,43 g (48%) der erwarteten Verbindung D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 326

Fp. = 189°C

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 27

5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Isopropyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Aminophenyl)

Stufe 7:

[0160] Entsprechend M8 werden 1,3 g (4,9 mmol) 2-Ethyl-5-isopropyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 1,23 g 2-Amino-4'-nitroacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 2 g (90%) des Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁻), m/z = 388

¹H-NMR (CDCl₃, 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, d), 7,8 ppm (1H, m), 8,15 ppm (2H, d), 8,4 ppm (2H, d)

Stufe 8:

[0161] Entsprechend M11 werden 2 g (5,1 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 0,5 ml HCl und 3,07 g Eisen in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,5 g (31%) der Verbindung des Typs D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 312

Fp. = 191 °C

¹H-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)

BEISPIEL 28

1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R 1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Hydroxyphenyl)

[0162] 17 ml einer molaren Lösung von BBr₃ in Dichlormethan werden tropfenweise zu einer Lösung von 0,2 g 1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on in 84 ml Dichlormethan gegeben. Das resultierende Gemisch wird für 6 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsmedium mit Natriumbicarbonatlösung neutralisiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingeengt. Das Produkt wird durch Flashchromatographie gereinigt (Gradient: CH₂Cl₂, 90/10 CH₂Cl₂/Aceton, 80/20 CH₂Cl₂/Aceton). Eine Verdampfung des Lösungsmittels liefert 0,103 g der Verbindung D in Form eines beigefarbenen Pulvers (54%).

Rf (90/10 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,25

¹H-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

Fp. = 250°C

BEISPIEL 29

5-(4-Aminophenyl)-3-methyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Propyl, R3 = 4-Aminophenyl)

Stufe 7:

[0163] Entsprechend M8 werden 1,5 g (7 mmol) 5-Methyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 1,52 g (7 mmol) 2-Amino-4'-nitroacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wobei 2,5 g 95% eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (5/5 Cyclohexan/Ethylacetat) = 0,5

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0164] Entsprechend M11 werden 2,5 g (6,7 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 4,1 g Eisen und 0,83 ml 36% HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wobei 0,75 g (40%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 225°C

MS (ES⁺), m/z = 298¹H-NMR (CDCl₃, 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 ppm (3H, t)

BEISPIEL 30

3-Methyl-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = 2,2,2-trifluorethyl, R3 = Phenyl)

Stufe 7:

[0165] Entsprechend M8 werden 0,8 g (3,2 mmol) 5-Methyl-4-nitro-2-(2,2,2-trifluorethyl)-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,54 g (3,2 mmol) 2-Aminoacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 0,14 g (12%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (5/5 Cyclohexan/EtOAc) = 0,76

MS (ES⁺), m/z = 371¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,5 ppm (1H, s), 8,0 ppm (2H, d), 7,7 ppm (1H, m), 7,55 ppm (2H, m), 5,2 ppm (2H, m), 5,0 ppm (2H, d), 2,6 ppm (3H, s)

Stufe 8:

[0166] Entsprechend M11 werden 0,14 g (0,38 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 0,23 g Eisen und 0,046 ml 36% HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,1 g (80,5%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 323¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 31

5-Cyclohexyl-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = Cyclohexyl)

Synthese des α -Aminoketons:

[0167] Entsprechend M6 werden 2,7 g (13,2 mmol) 2-Brom-1-cyclohexylethanon (Tetrahedron, 48, 1, 67-78, 1992) mit 1,92 g (13,7 mmol) Hexamethylentetramin in 20 ml Chloroform vermischt. Das Gemisch wird für 4 Stunden bei 48°C erwärmt und dann zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird in 20 ml Ethanol und 9 ml 36%iger Salzsäure aufgenommen. Nach Stehenlassen über Nacht bei Raumtemperatur wird das Reaktionsmedium filtriert. Das Filtrat wird zur Trockene eingeeengt, wobei ein Öl erhalten wird, das aus Diethylether kristallisiert wird. Nach Filtration und Trocknung werden 2,08 g (80%) 2-Amino-1-cyclohexylethanonhydrochlorid in Form einer Paste erhalten.

MS (ES⁺), m/z = 141Rf (80/20 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,31

Stufe 7:

[0168] Entsprechend M8 werden 1,8 g (8,9 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 1,6 g (8,9 mmol) 2-Amino-1-cyclohexylethanonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 1,15 g (40%) eines Amids des Typs C erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (95/5 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,48¹H-NMR (CDCl₃, 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 bis 1,3 ppm (13H, m)

Stufe 8:

[0169] Entsprechend M11 werden 0,65 g (2 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 1,2 g Eisen und 0,2 ml 36%igem HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,35 g (64%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 50°C

MS (ES⁺), m/z = 275¹H-NMR (C₆D₆, 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 bis 1,3 ppm (10H, m), 1,5 ppm (3H, t)

BEISPIEL 32

1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Pyridyl)

Stufe 7:

[0170] Entsprechend M8 werden 1,24 g (6,2 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 1,3 g (6,2 mmol) 2-Amino-1-pyrid-4-ylethanonhydrochlorid (J. Med. Chem., 38, 17, 3342-3350, 1995; J. Amer. Chem. Soc., 67, 1468-1472, 1945) umgesetzt, wodurch 0,77 g (39%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (80/20 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,39¹H-NMR (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)

Stufe 8:

[0171] Entsprechend M11 werden 0,76 g (2,4 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 1,43 g Eisen und 0,24 ml 36% HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,1 g (15%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 148°C

MS (ES⁺), m/z = 270

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 33

5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = tert.-Butyl)

Stufe 7:

[0172] Entsprechend M8 werden 0,66 g (3,3 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,5 g (3,3 mmol) 1-Amino-3,3-dimethylbutan-2-on-hydrochlorid umgesetzt (J. Org. Chem., 53, 5, 1113-1114, 1988), wodurch 0,72 g (73,5%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (90110 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,88

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0173] Entsprechend M11 werden 0,71 g (2,4 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 1,43 g Eisen und 0,24 ml 36% HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,27 g (46%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 120°C

MS (ES⁺), m/z = 249

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 34

3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Butyl, R2 = Ethyl, R3 = Phenyl)

Stufe 7:

[0174] Entsprechend M8 wird 1 g (4,1 mmol) 5-Butyl-2-ethyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,7 g (4,1 mmol) 2-Aminoacetophenonhydrochlorid unter Erhalt von 1,25 g (86%) eines Amids vom Typ C umgesetzt (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 359

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0175] Entsprechend M11 werden 1,25 g (3,5 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) mit 2,1 g Eisen und 0,5 ml 36% HCl in einem Ethanol/Wasser-Gemisch unter Rückfluss erhitzt, wodurch das erwartete Produkt D erhalten wird (siehe Schema 1).

Fp. = 105,4°C

MS (ES⁺), m/z = 311

¹H-NMR (CDCl₃, 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 bis 1,2 ppm (7H, m), 1,0 ppm (3H, t)

BEISPIEL 35

5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Isopropyl, R2 = Ethyl, R3 = tert.-Butyl)

Stufe 7:

[0176] Entsprechend M9 werden 0,4 g (1,76 mmol) 2-Ethyl-5-isopropyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,266 g (1,76 mmol) 1-Amino-3,3-dimethylbutan-2-on-hydrochlorid (J. Org. Chem., 53, 5, 1113-1114, 1988) umgesetzt, wodurch 0,38 g (67%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).
MS (ES⁺), m/z = 325

Stufe 8:

[0177] Entsprechend M12 werden 0,38 g (1,17 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 1,32 g (5 Äq.) Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,22 g (68%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).
MS (ES⁺), m/z = 277
¹H-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)

BEISPIEL 36

1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Isopropyl, R2 = Ethyl, R3 = p-Tolyl)

Stufe 7:

[0178] Entsprechend M9 werden 0,4 g (1,76 mmol) 2-Ethyl-5-isopropyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,327 g (1,76 mmol) 2-Amino-1-p-tolyethanonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 0,32 g (51%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).
MS (ES⁺), m/z = 359
¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0179] Gemäß M12 werden 0,32 g (1,17 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 1,01 g Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,13 g (47%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).
MS (ES⁺), m/z = 311
¹H-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)

BEISPIEL 37

4-(1-Ethyl-3-isopropyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzonnitril

(R1 = Isopropyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Cyanophenyl)

Stufe 7:

[0180] Entsprechend M9 werden 0,4 g (1,76 mmol) 2-Ethyl-5-isopropyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,346 g (1,76 mmol) 4-(2-Aminoethanoyl)benzonnitrilhydrochlorid (Yakugaku Zasshi, 72, 305-307, 1952) umgesetzt, wodurch 0,27 g (41%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁻), m/z = 368

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0181] Gemäß M12 werden 0,27 g (0,7 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 0,82 g Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,077 g (33%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 322

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 38

1-Ethyl-3-isopropyl-5-(4-pyrrolidin-1-ylphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Isopropyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-(1-Pyrrolidyl)phenyl)

Synthese des α-Aminoketons B, wobei R3 = 4-(1-Pyrrolidinyl)phenyl:

[0182] Entsprechend M6 werden 16,1 g (60 mmol) 2-Brom-1-(4-(1-pyrrolidinyl)phenyl)-ethanon mit 8,75 g (62,4 mmol) Hexamethylentetramin in 140 ml Chloroform vermischt. Das Gemisch wird für 4 Stunden bei 48°C erwärmt und dann bei Raumtemperatur filtriert. Das Präzipitat wird in 88 ml Ethanol und 44 ml 36%iger Salzsäure aufgenommen. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird das Reaktionsmedium filtriert. Das Filtrat wird zur Trockene eingeeengt, wodurch ein Öl erhalten wird, das aus Ethanol kristallisiert. Nach Filtration und Waschen des Präzipitats mit 20 ml Wasser und Trocknung werden 6,3 g (43%) 2-Amino-1-(4-(1-pyrrolidin)phenyl)ethanonhydrochlorid in Form eines beigefarbenen Pulvers, das 3 Gew.-% NH₄Cl enthält, erhalten.

¹H-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)

Stufe 7:

[0183] Entsprechend M9 werden 0,4 g (1,76 mmol) 2-Ethyl-5-isopropyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,437 g (1,76 mmol) 2-Amino-1-(4-(1-pyrrolidin)phenyl)ethanonhydrochlorid (97%) umgesetzt, wodurch 0,36 g (49%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 414

Stufe 8:

[0184] Entsprechend M12 werden 0,36 g (0,87 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 0,98 g (5 Äq.) Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,143 g (45%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 366

¹H-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)

BEISPIEL 39

5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Isopropyl, R2 = Ethyl, R3 = 2,4-Dimethoxyphenyl)

Stufe 7:

[0185] Entsprechend M9 werden 0,4 g (1,76 mmol) 2-Ethyl-5-isopropyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,408 g (1,76 mmol) 2-Amino-1-(2,4-dimethoxyphenyl)ethanonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 0,47 g

(66%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 40

Stufe 8:

[0186] Entsprechend M12 werden 0,47 g (1,16 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 1,31 g Zinnchloriddihydrat unter Rückfluss erwärmt, wodurch 0,152 g (37%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 357

¹H-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)

BEISPIEL 40

5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Isopropyl, R2 = Propyl, R3 = tert.-Butyl)

Stufe 7:

[0187] Entsprechend M9 werden 0,425 g (1,76 mmol) 5-Isopropyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,267 g (1,76 mmol) 1-Amino-3,3-dimethylbutan-2-onhydrochlorid (J. Org. Chem., 53, 5, 1113-1114, 1988) umgesetzt, wodurch 0,43 g (72%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 33

Stufe 8:

[0188] Entsprechend M12 werden 0,43 g (1,27 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 1,43 g Zinnchloriddihydrat unter Rückfluss erwärmt, wodurch 0,236 g (64%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 291

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz)

8,25 ppm (1H, bs), 4,4 ppm (2H, bs), 3,6 ppm (2H, s), 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)

BEISPIEL 41

3-Isopropyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Isopropyl, R2 = Propyl, R3 = p-Tolyl)

Stufe 7:

[0189] Entsprechend M9 werden 0,425 g (1,76 mmol) 5-Isopropyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,327 g (1,76 mmol) 2-Amino-1-p-tolyloethanonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 0,37 g (57%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 373

Stufe 8:

[0190] Entsprechend M12 werden 0,37 g (1 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 1,12 g Zinnchloriddihydrat unter Rückfluss erwärmt, wodurch 0,176 g (55%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 325

¹H-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)

BEISPIEL 42

4-(3-Isopropyl-8-oxo-1-propyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzonnitril

(R1 = Isopropyl, R2 = Propyl, R3 = 4-Cyanophenyl)

Stufe 7:

[0191] Entsprechend M9 werden 0,425 g (1,76 mmol) 5-Isopropyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,346 g (1,76 mmol) 4-(2-Aminoethanoyl)benzonnitrilhydrochlorid (Yakugaku Zasshi, 72, 305-307, 1952) umgesetzt, wodurch 0,32 g (48%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 384

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0192] Entsprechend M12 werden 0,32 g (0,834 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 0,94 g Zinnchlorid unter Rückfluss erwärmt, wodurch 0,076 g (27%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 336

¹H-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 ppm (2H, m), 3,2 ppm (1H, m), 1,8 ppm (2H, m), 1,3 ppm (6H, d), 0,9 ppm (3H, t)

BEISPIEL 43

5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Isopropyl, R2 = Propyl, R3 = 2,4-Dimethoxyphenyl)

Stufe 7:

[0193] Entsprechend M9 werden 0,425 g (1,76 mmol) 5-Isopropyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,407 g (1,76 mmol) 2-Amino-1-(2,4-dimethoxyphenyl)ethanonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 0,54 g (73%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 41

Stufe 8:

[0194] Gemäß M12 werden 0,54 g (1,29 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 1,46 g (5 Äq.) Zinnchloriddihydrat unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,246 g (51%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 371

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz)

8,3 ppm (1H, bs), 7,55 ppm (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)

BEISPIEL 44

3,5-Di-tert.-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on (R1 = tert.-Butyl, R2 = Ethyl, R3 = tert.-Butyl)

Stufe 7:

[0195] Entsprechend M9 werden 0,425 g (1,76 mmol) 5-tert.-Butyl-2-ethyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,267 g (1,76 mmol) 1-Amino-3,3-dimethylbutan-2-on-hydrochlorid umgesetzt, wodurch 0,37 g (62%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 339

Stufe 8:

[0196] Entsprechend M12 werden 0,37 g (1,09 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 1,23 g Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erwärmt, wodurch 0,17 g (54%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 291

¹H-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)

BEISPIEL 45

3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = tert.-Butyl, R2 = Ethyl, R3 = p-tolyl)

Stufe 7:

[0197] Entsprechend M9 werden 0,425 g (1,76 mmol) 5-tert.-Butyl-2-ethyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,327 g (1,76 mmol) 2-Amino-1-p-tolyloethanonhydrochlorid umgesetzt, wobei 0,39 g (60%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 373

Stufe 8:

[0198] Entsprechend M12 werden 0,39 g (1,05 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 1,18 g Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erwärmt, wodurch 0,181 g (53%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 325

¹H-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)

BEISPIEL 46

4-(3-tert.-Butyl-1-ethyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzonnitril

(R1 = tert.-Butyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Cyanophenyl)

Stufe 7:

[0199] Entsprechend M9 werden 0,425 g (1,76 mmol) 5-tert.-Butyl-2-ethyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,346 g (1,76 mmol) 4-(2-Aminoethanoyl)benzonnitrilhydrochlorid (Yakugaku Zasshi, 72, 305-307, 1952) umgesetzt, wodurch 0,33 g (49%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 384

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,1 ppm (2H, d), 7,8 ppm (2H, d), 5,0 ppm (2H, d), 4,3 ppm (2H, m), 1,5 bis 1,4 ppm (12H, m)

Stufe 8:

[0200] Entsprechend M12 werden 0,33 g (0,86 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 0,97 g Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,091 g (32%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 336

¹H-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)

BEISPIEL 47

3-tert.-Butyl-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = tert.-Butyl, R2 = Ethyl, R3 = 2,4-Dimethoxyphenyl)

Stufe 7:

[0201] Entsprechend M9 werden 0,425 (1,76 mmol) 5-tert.-Butyl-2-ethyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,407 g (1,76 mmol) 2-Amino-1-(2,4-dimethoxyphenyl)ethanonhydrochlorid (J. Chem. Res. Miniprint, 7, 1581-1597, 1989) umgesetzt, wobei 0,56 g (76%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).
MS (ES⁺), m/z = 419

Stufe 8:

[0202] Entsprechend M 12 werden 0,56 g (1,34 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 1,51 g Zinnchloriddihydrat unter Rückfluss erwärmt, wodurch 0,112 g (23%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).
MS (ES⁺), m/z = 371
¹H-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)

BEISPIEL 48

3,5-Di-tert.-butyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = tert.-Butyl, R2 = Propyl, R3 = tert.-Butyl)

Stufe 7:

[0203] Entsprechend M9 werden 0,449 g (1,76 mmol) 5-tert.-Butyl-2-ethyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,267 g (1,76 mmol) 1-Amino-3,3-dimethylbutan-2-on-Hydrochlorid (J. Org. Chem, 53, 5, 1113-1114, 1988) umgesetzt, wodurch 0,42 g (68%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).
MS (ES⁺), m/z = 353

Stufe 8:

[0204] Entsprechend M12 werden 0,42 g (1,2 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 1,34 g Zinnchloriddihydrat unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,154 g (42%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).
MS (ES⁺), m/z = 305
¹H-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)

BEISPIEL 49

3-tert.-Butyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = tert.-Butyl, R2 = Propyl, R3 = p-Tolyl)

Stufe 7:

[0205] Entsprechend M9 werden 0,449 g (1,76 mmol) 5-tert.-Butyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,327 g (1,76 mmol) 2-Amino-1-p-tolylethanonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 0,43 g (63%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).
MS (ES⁺), m/z = 387

Stufe 8:

[0206] Entsprechend M12 werden 0,43 g (1,11 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 1,26 g Zinnchlorid unter Rückfluss erwärmt, wodurch 0,163 g (43%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 339

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz)

8,3 ppm (1H, t), 7,9 ppm (2H, 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)

BEISPIEL 50

4-(3-tert.-Butyl-8-oxo-1-propyl-1,6,7,8-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzonnitril

(R1 = tert.-Butyl, R2 = Propyl, R3 = 4-Cyanophenyl)

Stufe 7:

[0207] Entsprechend M9 werden 0,449 g (1,76 mmol) 5-tert.-Butyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,346 g (1,76 mmol) 4-(2-Aminoethanoyl)benzonnitrilhydrochlorid (Yakagaku Zasshi, 72, 305-307, 1952) umgesetzt, wodurch 0,36 g (51%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁻), m/z = 396

Stufe 8:

[0208] Entsprechend M12 werden 0,36 g (0,9 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 1,02 g Zinnchlorid unter Rückfluss erwärmt, wodurch 0,116 g (37%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 350

¹H-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), 1,8 ppm (2H, m), 1,4 ppm (9H, s), 0,85 ppm (3H, t)

BEISPIEL 51

3-tert.-Butyl-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = tert.-Butyl, R2 = Propyl, R3 = 2,4-Dimethoxyphenyl)

Stufe 7:

[0209] Entsprechend M9 werden 0,449 g (1,76 mmol) 5-tert.-Butyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,407 g (1,76 mmol) 2-Amino-1-(2,4-dimethoxyphenyl)ethanon (J. Chem. Res. Miniprint, 7, 1581-1597, 1989) umgesetzt, wodurch 0,59 g (77%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 433

Stufe 8:

[0210] Entsprechend M12 werden 0,59 g (1,36 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 1,54 g Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,184 g (35%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 385

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz)

8,4 ppm (1H, t), 7,55 ppm (1H, m), 6,6 ppm (2H, m), 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)

BEISPIEL 52

3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion

(R1 = Butyl, R2 = Ethyl, R3 = Phenyl)

Stufe 9:

[0211] 0,65 g (2 mmol) 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on werden mit 1,77 g (4 mmol) Lawesson-Reagens umgesetzt und in Toluol über Nacht unter Rückfluss erwärmt, wodurch 0,4 g (60%) des gewünschten Thiolactams des Typs E erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (95/5 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,65

Fp. = 151,5°C

MS (ES⁺), m/z = 327¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 53

1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-3-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 3-Pyridyl)

Stufe 7:

[0212] Entsprechend M8 werden 1,9 g (9,5 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 2 g (9,5 mmol) 2-Amino-1-pyrid-3-yl-ethanonhydrochlorid (Chem. Pharm. Bull., 32, 7, 2536-2543, 1984; J. Amer. Chem. Soc., 67, 1468-1472, 1945) umgesetzt, wodurch 2,2 g (73%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (90/10 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,27¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0213] Gemäß M12 werden 1,1 g (3,47 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 3,9 g (5 Äq.) Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erwärmt, wodurch 0,26 g (28%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 178°C

MS (ES⁺), m/z = 270¹H-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)

BEISPIEL 54

1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-2-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 2-Pyridyl)

Stufe 7:

[0214] Entsprechend M8 werden 1,9 g (9,5 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 2 g (9,5 mmol) 2-Amino-1-pyrid-2-ylethanonhydrochlorid (J. Amer. Chem. Soc., 67, 1468-1472, 1945; J. Chem. Soc., 753, 1938) umgesetzt, wodurch 2,2 g (73%) eines Amids des Typs C erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (90/10 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,38MS (ES⁺), m/z = 318¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0215] Entsprechend M12 werden 1,1 g (3,47 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 3,9 g (5 Äq.) Zinnchloriddihydrat unter Rückfluss erwärmt, wodurch 0,19 g (20%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 153°C

MS (ES⁺), m/z = 270

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz)

8,7 ppm (H, d), 8,3 ppm (21H, m), 8,0 ppm (1H, t), 7,5 ppm (1H, dd), 4,5 ppm (2H, q), 4,4 ppm (2H, d), 2,3 ppm (3H, s), 1,4 ppm (3H, t)

BEISPIEL 55

1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = Phenyl)

Stufe 10:

[0216] Entsprechend M13 werden 2 g (7 mmol) 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1Hpyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion mit 0,21 g 80%igem Natriumhydrid in THF unter Rückfluss für 1 h umgesetzt, worauf sich der Zusatz von 0,52 ml Methyljodid bei Raumtemperatur anschließt. Das Gemisch wird für 2 h unter Rückfluss erwärmt, wodurch 2,1 g (100%) des erwarteten Methylsulphonyl G erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 299

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 11:

[0217] 0,5 g (1,67 mmol) des Methylsulphonyl G wurden mit 0,14 g (2 Äq.) Cyanamid umgesetzt, wobei 0,29 g (60%) des gewünschten Produktes F erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (9515 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,32

Fp. = 280°C

MS (ES⁺), m/z = 293

¹H-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)

BEISPIEL 56

N-[4-(1-Ethyl-3-methyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)phenyl](phenylsulfonyl)benzolsulfonamid

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-N-(Phenylsulfonyl)benzolsulfonamidphenyl)

[0218] 0,2 g (0,7 mmol) 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on werden in einen Rundkolben eingeführt, und 10 ml Acetonitril werden zugegeben, gefolgt von 0,158 g (1,41 mmol) 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan und 0,116 ml (0,91 mmol) Benzolsulfonylchlorid. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann zur Trockene eingeeengt, wodurch 0,54 g einer öligen Verbindung erhalten werden. Das Rohprodukt wird durch Flashchromatographie unter Verwendung des folgenden Elutionsgradienten gereinigt: von CH₂Cl₂ zu 9812 CH₂Cl₂/Methanol. Nach Einengen und Kristallisation aus Methanol werden 0,19 g (48%) eines gelben Pulvers erhalten.

MS (ES⁺), m/z = 564

Fp. = >230°C

¹H-NMR (CDCl₃, 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 ppm (6H, m)

BEISPIEL 57

3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid

(R1 = tert.-Butyl, R2 = Ethyl, R3 = Phenyl)

Stufe 10:

[0219] Entsprechend M13 werden 1,65 g (5,05 mmol) 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion mit 0,15 g 80%igem Natriumhydrid in unter Rückfluss erhitztem THF für 1 Stunde umgesetzt, worauf sich der Zusatz von 0,38 ml Methyljodid bei Raumtemperatur anschließt. Das Gemisch wird für 2 h unter Rückfluss erhitzt, wodurch 1,55 g (90%) des erwarteten Methylsulfanyl G erhalten werden (siehe Schema 1).

Stufe 11:

[0220] 0,5 g (1,47 mmol) des Methylsulfanyl G werden mit 0,12 g (2 Äq.) Cyanamid umgesetzt, wodurch 0,185 g (38%) des erwarteten Produktes vom Typ F erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (95/5 CH₂Cl₂/Methanol) = 0,57

Fp. = 250°C

MS (ES⁺), m/z = 335

¹H-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)

BEISPIEL 58

1-Cyclopropylmethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Cyclopropylmethyl, R3 = Phenyl)

[0221] Entsprechend M5 werden 1,9 g (9,5 mmol) Ethyl-3-methyl-4-nitro-1H-5-pyrazolcarboxylat (handelsübliches Produkt) mit 5 g (37 mmol) (Brommethyl)cyclopropan (handelsübliches Produkt) in Gegenwart von 1,43 g (9,5 mmol) Natriumiodid umgesetzt, wodurch 1,14 g (48%) eines Pyrazols A5 (siehe Schema 1) erhalten werden.

Rf (80/20 Cyclohexan/EtOAc) = 0,47

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 6:

[0222] 1,14 g (4,5 mmol) des Pyrazols A5 (siehe Schema 1) werden mit 0,27 g (6,75 mmol) Natriumhydroxid in einem Gemisch aus Methanol und Wasser umgesetzt, wodurch 0,93 g (91%) eines Pyrazols vom Typ A erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁻), m/z = 224

Stufe 7:

[0223] Entsprechend M9 werden 0,5 g (2,22 mmol) 2-(Cyclopropylmethyl)-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,38 g (2,22 mmol) 2-Aminoacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wodurch 1 g der Verbindung C erhalten wird (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 343

Stufe 8:

[0224] Entsprechend M12 wird 1 g (2,9 mmol) Verbindung C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 2,5 g (11 mmol) Zinnchloriddihydrat umgesetzt, wodurch 0,17 g (27%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe

Schema 1).

Rf (90/10 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,42

MS (ES⁺), m/z = 295

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 59

1-Allyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Allyl, R3 = Phenyl)

Stufe 5:

[0225] Entsprechend M5 werden 2,5 g (12,5 mmol) Ethyl-3-methyl-4-nitro-1H-5-pyrazolcarboxylat (handelsübliches Produkt) mit 1,09 ml (12,5 mmol) Allylbromid (handelsübliches Produkt) in Gegenwart von 0,38 g (12,5 mmol) 80%igem Natriumhydrid in 1,2-Dimethoxyethan umgesetzt, wodurch 0,35 g (12%) eines Pyrazols A5 erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (70/30 Cyclohexan/EtOAc) = 0,53

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 6:

[0226] 0,35 g (1,46 mmol) des Pyrazols A5 (siehe Schema 1) werden mit 0,09 g (2,25 mmol) Natriumhydroxid in einem Gemisch aus Methanol und Wasser umgesetzt, wodurch 0,071 g (23%) eines Pyrazols vom Typ A erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁻), m/z = 210

Stufe 7:

[0227] Entsprechend M9 werden 0,071 g (0,34 mmol) 2-Allyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,058 g (0,34 mmol) 2-Aminoacetophenonhydrochlorid unter Erhalt von 0,174 g Verbindung C umgesetzt (siehe Schema 1).

Stufe 8:

[0228] Entsprechend M12 werden 0,174 g (0,5 mmol) Verbindung C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 0,38 g (1,68 mmol) Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,01 g (11%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (90/10 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,30

MS (ES⁺), m/z = 281

BEISPIEL 60

1-Ethyl-3-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Trifluormethylphenyl)

Stufe 7:

[0229] Entsprechend M9 werden 0,33 g (1,67 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,4 g (1,67 mmol) 2-Amino-1-(4-trifluormethylphenyl)ethanonhydrochlorid (I. Amer. Chem. Soc., 75, 5884-5886, 1953; J. Org. Chem., 42, 5, 868-871, 1977) umgesetzt, wodurch ein rohes Amid vom Typ C erhalten wird (siehe Schema 1).

MS (ES⁻), m/z = 383

Stufe 8:

[0230] Entsprechend M12 werden 0,64 g (1,67 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 1,9 g (5 Äq.) Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,153 g (27%) des erwarteten Produktes vom Typ D erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (90/10 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,22

Fp. = 195°C

MS (ES⁺), m/z = 337

¹H-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 (3 H, s), 1,4 ppm (3 H, t)

BEISPIEL 61

1-Ethyl-3-isopropyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Isopropyl, R2 = Ethyl, R3 = Trifluormethylphenyl)

Stufe 7:

[0231] Entsprechend M9 werden 0,38 g (1,67 mmol) 2-Ethyl-5-isopropyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,4 g (1,67 mmol) 2-Amino-1-(4-trifluormethylphenyl)ethanonhydrochlorid (J. Amer. Chem. Soc., 75, 5884-5886, 1953; J. Org. Chem., 42, 5, 868-871, 1977) umgesetzt, wodurch ein rohes Amid vom Typ C erhalten wird (siehe Schema 1).

MS (ES⁻), m/z = 411

Stufe 8:

[0232] Entsprechend M12 werden 0,69 g (1,67 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 1,9 g (5 Äq.) Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,161 g (26,5%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (90/10 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,28

Fp. = 133°C

MS (ES⁺), m/z = 364

¹H-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 bis 1,3 ppm (9H, m)

BEISPIEL 62

1-Ethyl-3-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = tert.-Butyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Trifluormethylphenyl)

Stufe 7:

[0233] Entsprechend M9 werden 0,4 g (1,67 mol) 5-tert.-Butyl-2-ethyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,4 g (1,67 mmol) 2-Amino-1-(4-trifluormethylphenyl)ethanonhydrochlorid (J. Amer. Chem. Soc., 75, 5884-5886, 1953; J. Org. Chem., 42, 5, 868-871, 1977) umgesetzt, wobei ein rohes Amid vom Typ C erhalten wird (siehe Schema 1).

MS (ES⁻), m/z = 425

Stufe 8:

[0234] Entsprechend M12 werden 0,712 g (1,67 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 1,9 g (5 Äq.) Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,14 g (22%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (90/10 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,33

Fp. = 144°C

MS (ES⁺), m/z = 379

¹H-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)

BEISPIEL 63

3-Isopropyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion

(R1 = Isopropyl, R2 = Propyl, R3 = p-Tolyl)

Stufe 9:

[0235] 0,9 g (2,7 mmol) 3-Isopropyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on werden mit 2,24 g (5,53 mmol) Lawesson-Reagens umgesetzt und in Toluol über Nacht unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,73 g (77%) des Thiolactams vom Typ E erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (CH₂Cl₂) = 0,22

Fp. = 162,9°C

MS (ES⁺), m/z = 340,9

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 64

3,5-Di-tert.-butyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion (R1 = tert.-Butyl, R2 = Propyl, R3 = tert.-Butyl)

Stufe 9:

[0236] 1,5 g (4,9 mmol) 3,5-Di-tert.-butyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on werden mit 4 g (9,8 mmol) Lawesson-Reagens umgesetzt und in Toluol über Nacht unter Rückfluss erhitzt, wobei 1,4 g (90%) des Thiolactams vom Typ E erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (80/120 Cyclohexan/EtOAc) = 0,54

Fp. = 205°C

MS (ES⁺), m/z = 321

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 65

5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion

(R1 = Isopropyl, R2 = Propyl, R3 = tert.-Butyl)

Stufe 9:

[0237] 0,35 g (1,2 mmol) 5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on werden mit 0,98 g (2,4 mmol) Lawesson-Reagens umgesetzt und in Toluol über Nacht unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,25 g (68%) des Thiolactams vom Typ E erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (70/30 Cyclohexan/EtOAc) = 0,67

Fp. = 165°C

MS (ES⁺), m/z = 307

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 66

1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion

(R1 = Isopropyl, R2 = Ethyl, R3 = p-Tolyl)

Stufe 9:

[0238] 0,62 g (2 mmol) 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on werden mit 1,62 g (4 mmol) Lawesson-Reagens umgesetzt und in Toluol über Nacht unter Rückfluss erwärmt, wobei 0,567 g (87%) des gewünschten Thiolactam vom Typ E erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (98/2 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,46

Fp. = 178°C

MS (ES⁺), m/z = 327¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 67

5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion

(R1 = Isopropyl, R2 = Ethyl, R3 = tert.-Butyl)

Stufe 9:

[0239] 0,4 g (1,45 mmol) 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on werden mit 1,17 g (2,9 mmol) Lawesson-Reagens umgesetzt und in Toluol über Nacht unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,193 g (46%) des gewünschten Thiolactams vom Typ E erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (98/2 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,43

Fp. = 218°C

MS (ES⁺), m/z = 293¹H-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)

BEISPIEL 68

(±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = sek.-Butyl, R2 = Ethyl, R3 = Phenyl)

Synthese des Pyrazols (nach den Stufen 1, 2, 3, 5 und 6):

Stufe 1:

[0240] 3,44 g (149,8 mmol) Natrium werden portionsweise in 200 ml wasserfreiem Ethanol unter Stickstoff bei Raumtemperatur gelöst. 20,35 ml (149,8 mmol) Diethyloxalat in 60 ml wasserfreiem Ethanol werden zugesetzt. Es werden 15 g (149,8 mmol) 3-Methyl-2-pentanon zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 3 h unter Stickstoff und unter Rühren bei Rückfluss erwärmt und wird dann zur Trockene eingeeengt; der Rückstand wird in 300 ml HCl (1,2 N) aufgenommen und dann mit Diethylether extrahiert (3 × 200 ml). Die organische Phase wird über Natriumsulphat getrocknet und dann konzentriert, wobei 26,1 g (89%) eines farblosen Öls erhalten werden (Verbindung A1, siehe Schema 1).

Rf (60/40 CH₂Cl₂/Heptan) = 0,4¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 2:

[0241] 8,25 g (125 mmol) Kaliumhydroxid werden in 120 ml Wasser gelöst, und das Reaktionsmedium wird auf 0°C abgekühlt. Es werden 25 g (125 mmol) Verbindung A1 (siehe Schema 1) portionsweise zugesetzt, und das Gemisch wird für 15 min bei 0°C gerührt. Es werden 16,3 g (130,11 mmol) Hydrazinsulfat zugegeben, und das Gemisch wird dann für 20 min bei 0°C gerührt. Es wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, wonach 200 ml Wasser zugegeben werden und das Gemisch mit Dichlormethan (3 × 200 ml) extrahiert wird. Die erhaltene organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung (1 × 200 ml) gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Es werden 24,5 g eines Pulvers erhalten.

[0242] Das Produkt wird durch Flashchromatographie (95/5 CH₂Cl₂/Aceton) gereinigt, wodurch 17,6 g (68%) eines weißen Pulvers erhalten werden (Verbindung A6, siehe Schema 1).

Rf (95/5 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,3

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 3:

[0243] Entsprechend M3 werden 20,7 g (89,95 mmol) Kupfer(II)-nitrat-Hemipentahydrat (2,5 H₂O) und 100 ml Trifluoressigsäureanhydrid in einen Rundkolben eingeleitet, das Gemisch wird unter Stickstoff 5 min gerührt, und es werden 17 g Verbindung A6 (siehe Schema 1) (80,87 mmol), gelöst in 100 ml Chloroform, zugesetzt. Dieses Gemisch wird unter Rühren und unter Stickstoff für 5 Stunden bei Rückfluss erhitzt. Dieses Produkt wird durch Flashchromatographie (98/2 CH₂Cl₂/Aceton) gereinigt, wodurch 20 g eines bläulichen Öls erhalten werden. Dieses Produkt wird in 200 ml HCl (10%) aufgenommen und dann mit Diethylether (3 × 300 ml) extrahiert, und die organische Phase wird getrocknet und konzentriert, wodurch 16,81 g (70%) eines farblosen Öls erhalten werden (Verbindung A7, siehe Schema 1).

MS (ES⁻), m/z = 239,91

Rf (97/3 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,3

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 5:

[0244] Entsprechend M4 werden 0,92 g (3,81 mmol) Verbindung A7 (siehe Schema 1) und 0,5 ml (3,81 mmol) Diethylsulfat in einen Rundkolben eingeführt, und das Gemisch wird dann unter Rühren und unter Stickstoff für 1 h 30 min bei Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 6 g Eis und 15 ml HCl (10%) zugegeben, und das Gemisch wird gerührt und dann mit Dichlormethan extrahiert (3 × 40 ml). Die organische Phase wird getrocknet und konzentriert, wobei 1,1 g eines farblosen Öls erhalten werden. Dieses Produkt wird durch Flashchromatographie gereinigt (Gradient: 9/1 bis 7/3 Cyclohexan/Ethylacetat), wodurch 0,8 g (78%) eines weißen Pulvers erhalten werden (Verbindung A5, siehe Schema 1).

Rf (80/20 Cyclohexan/Ethylacetat) = 0,3

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 6:

[0245] 8,3 g (33,80 mmol) Verbindung A5 (siehe Schema 1) werden in 40 ml Methanol gelöst, worauf sich ein Zusatz einer Lösung von 2 g (50,7 mmol) Natriumhydroxid in 40 ml Wasser anschließt. Das Gemisch wird für 2 h bei RT gerührt. Nach Abdampfen des Methanols wird der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, es wird ein identisches Volumen an Wasser zugesetzt, gefolgt vom Zusatz von konzentrierter Salzsäure (36%) bis zu saurem pH unter Rühren. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert, wodurch 7,5 g (98%) eines weißen Pulvers erhalten werden (Verbindung A, siehe Schema 1).

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 7:

[0246] Entsprechend M9 werden 0,434 g (1,8 mmol) 5-sek.-Butyl-2-ethyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,309 g (1,8 mmol) 2-Aminoacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wobei ein rohes Amid vom Typ C erhalten wird (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 359

Stufe 8:

[0247] Entsprechend M12 werden 0,65 g (1,8 mmol) Amid C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 3,25 g (5 Äq.) Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wobei 0,14 g (25%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 311

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 69

(±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = sek.-Butyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Pyridyl)

Synthese des Pyrazols: siehe Stufen 1, 2, 3, 5 und 6 von Beispiel 68.

Stufe 7:

[0248] Entsprechend M9 werden 0,434 g (1,8 mmol) 5-sek.-Butyl-2-ethyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,376 g (1,8 mmol) 2-Amino-1-pyrid-4-ylethanonhydrochlorid umgesetzt (J. Med. Chem., 38, 17, 3342-3350, 1995; J. Amer. Chem. Soc., 67, 1468-1472, 1945), wobei ein rohes Amid vom Typ C erhalten wird (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 359,8

Stufe 8:

[0249] Entsprechend M12 werden 0,65 g (1,8 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 3,25 g (5 Äq.) Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,135 g (24%) des erwarteten Produkts D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 86-88,5°C

MS (ES⁺), m/z = 312

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 70

(±)-3-sek.-Butyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = sek.-Butyl, R2 = Propyl, R3 = Phenyl)

Synthese des Pyrazols: siehe Stufen 1, 2 und 3 von Beispiel 68 und die folgenden Stufen 5 und 6.

Stufe 5:

[0250] Entsprechend M5 werden 4,90 g (66,32 mmol) Li₂CO₃ unter einem Stickstoffstrom zu einer Lösung von 6,4 g (26,53 mmol) Verbindung A7 (siehe Schema 1) in 110 ml wasserfreiem DMF gegeben, worauf Zugabe von 6,5 ml (66,32 mmol) Iodpropan folgt. Das Reaktionsmedium wird für 24 h bei 60°C erwärmt. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und dann in 100 ml HCl (1,2N) gegossen, wobei das exotherme Verhalten durch ein Eisbad kontrolliert wird. Nach Extrahieren mit Dichlormethan (3 × 100 ml) wird die erhaltene organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingengt,

wobei 7 g einer öligen Verbindung erhalten werden. Das Produkt wird durch Flashchromatographie (Gradient: 70/30 bis 60/40 Heptan/CH₂Cl₂) gereinigt, wobei 5 g (66%) eines farblosen Öls erhalten werden, das kristallisiert (Verbindung A5, siehe Schema 1).

R_f (50/50 Heptan/CH₂Cl₂) = 0,3

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 6:

[0251] 4,94 g (18,41 mmol) Verbindung A5 (siehe Schema 1) werden in 21 ml Methanol gelöst, anschließend wird eine Lösung von 1,1 g (27,61 mmol) Natriumhydroxid in 21 ml Wasser zugesetzt. Dieses Gemisch wird bei Raumtemperatur für 2 h gerührt. Nach Abdampfen des Methanols wird der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, und ein gleiches Volumen an Wasser wird zugesetzt, gefolgt vom Zusatz von konzentrierter (36%) Salzsäure bis zum sauren pH unter Rühren. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert, wodurch 4,5 g (96%) eines weißen Pulvers erhalten werden (Verbindung A, siehe Schema 1).

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 7:

[0252] Entsprechend M9 werden 0,46 g (1,8 mmol) 5-sek.-Butyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,31 g (1,8 mmol) 2-Aminoacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wodurch ein rohes Amid vom Typ C erhalten wird (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 373

Stufe 8:

[0253] Entsprechend M12 werden 0,67 g (1,8 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 3,35 g (5 Äq.) Zinnchloriddihydrat unter Rückfluss erhitzt, wobei 0,035 g (6%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 325

¹H-NMR (CDCl₃, 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 ppm bis 1,6 ppm (4H, m), 1,4 ppm (3H, d), 0,9 ppm (6H, m)

BEISPIEL 71

(±)-3-sek.-Butyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = sek.-Butyl, R2 = Propyl, R3 = 4-Pyridyl)

Synthese des Pyrazols: siehe Stufen 1, 2, 3, 5, 6 von Beispiel 70.

Stufe 7:

[0254] Entsprechend M9 werden 0,46 g (1,8 mmol) 5-sek.-Butyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,376 g (1,8 mmol) 2-Amino-1-pyrid-4-ylethanonhydrochlorid umgesetzt (J. Med. Chem., 38, 17, 3342-3350, 1995; J. Amer. Chem. Soc., 67, 1468-1472, 1945), wobei ein rohes Amid vom Typ C erhalten wird (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 373,6

Stufe 8:

[0255] Entsprechend M12 werden 0,62 g (1,66 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 3,36 g (5 Äq.) Zinnchloriddihydrat unter Rückfluss erhitzt, wobei 0,1 g (17,3%) des erwarteten Produkts D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 110°C

MS (ES⁺), m/z = 325,8

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 72

3-Cyclohexyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Cyclohexyl, R2 = Ethyl, R3 = Phenyl)

Synthese des Pyrazols: siehe die folgenden Stufen 1, 2, 3, 5 und 6.

Stufe 1:

[0256] 2,46 g (107 mmol) Natrium werden portionsweise in 250 ml wasserfreiem Ethanol unter Stickstoff bei Raumtemperatur gelöst. 14,52 ml (107 mmol) Diethyloxalat in 60 ml wasserfreiem Ethanol werden zugesetzt. Es werden 15 g (107 mmol) Acetylcyclohexan zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 3 h unter Stickstoff und bei Rühren am Rückfluss erhitzt und dann zur Trockene eingengt; der Rückstand wird in 300 ml HCl (1,2N) aufgenommen und dann mit Diethylether (3 × 200 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulphat getrocknet und dann konzentriert, wobei 23,2 g (96%) farbloses Öl erhalten werden (Verbindung A1, siehe Schema 1).

R_f (60/40 CH₂Cl₂/n-Heptan) = 0,1

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 2:

[0257] 7 g (104 mmol) Kaliumhydroxid werden in 110 ml Wasser gelöst, und das Reaktionsmedium wird auf 0°C gekühlt. Es werden 25 g (110 mmol) Verbindung A1 (siehe Schema 1) portionsweise zugesetzt, und das Gemisch wird für 15 min bei 0°C gerührt. Es werden 13,5 g (104 mmol) Hydrazinsulphat zugesetzt, und das Gemisch wird für 20 min bei 0°C gerührt. Das resultierende Gemisch wird über Nacht gerührt, 200 ml Wasser werden zugesetzt, und dieses Gemisch wird mit Dichlormethan (3 × 200 ml) extrahiert. Die erhaltene organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung (1 × 200 ml) gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Es werden 23,4 g Pulver erhalten.

[0258] Das Produkt wird durch Flashchromatographie gereinigt (Gradient: 97/3 zu 90/10 CH₂Cl₂/Aceton), wobei 15 g (61%) eines weißen Pulvers erhalten werden (Verbindung A6, siehe Schema 1).

R_f (95/5 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,3

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 3:

[0259] Entsprechend M3 werden 12,77 g (54,93 mmol) Kupfer(II)-nitrat-Hemipentahydrat (2,5 H₂O) und 100 ml Trifluoressigsäureanhydrid in einen Rundkolben eingeführt, das Gemisch wird unter Stickstoff 5 min gerührt, und dann werden 11,1 g Verbindung A6 (siehe Schema 1) (49,93 mmol), gelöst in 100 ml Chloroform, zugegeben. Dieses Gemisch wird unter Rühren und unter Stickstoff für 5 Stunden bei Rückfluss erhitzt. Nach Einengung zur Trockene werden 18,6 g eines bläulichen Öls erhalten. Dieses Produkt wird in 200 ml HCl (10%) aufgenommen und dann mit Ether (3 × 300 ml) extrahiert, und die organische Phase wird getrocknet und konzentriert, wobei 16,1 g farbloses Öl erhalten werden. Dieses Produkt wird durch Flashchromatographie (98/2 CH₂Cl₂/Aceton) gereinigt, wobei 7,1 g (53%) eines weißen Pulvers erhalten werden (Verbindung A7, siehe Schema 1).

R_f (97/3 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,3

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 5:

[0260] Gemäß M4 werden 1,02 g (3,81 mmol) Verbindung A7 (siehe Schema 1) und 0,5 ml (3,81 mmol) Diet-

hylsulfat in einen Rundkolben eingeführt, und das Gemisch wird unter Rühren und unter Stickstoff für 1 h 30 min bei Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 6 g Eis und 15 ml HCl (1,2N) zugegeben, und dieses Gemisch wird gerührt und dann mit Dichlormethan (3 × 40 ml) extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und konzentriert, wobei 1,1 g farbloses Öl erhalten werden. Das Produkt wird durch Flashchromatographie (5/5 CH₂Cl₂/Heptan) gereinigt, wobei 0,53 g (53%) weißes Pulver erhalten werden (Verbindung A5, siehe Schema 1).

Rf (9/1 Cyclohexan/Ethylacetat) = 0,3

¹H-NMR (CDCl₃, 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 (2H, q)

Stufe 6:

[0261] 5,07 g (17,16 mmol) Verbindung A5 (siehe Schema 1) werden in 20 ml Methanol gelöst, worauf sich ein Zusatz an einer Lösung von 1,03 g (25,75 mmol) Natriumhydroxid in 20 ml Wasser anschließt. Dieses Gemisch wird für 2 h bei RT gerührt. Nach Abdampfen des Methanols wird der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, und es wird ein identisches Volumen an Wasser zugegeben, worauf ein Zusatz von konzentrierter (36%) Salzsäure zu saurem pH unter Rühren folgt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert, wobei 4,6 g (100%) eines weißen Pulvers (Verbindung A, siehe Schema 1) erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) 1,1 ppm bis 1,5 ppm (8H, m), 3,0 ppm (1H, m), 4,5 ppm (2H, q), 8,4 ppm (1H, m)

Stufe 7:

[0262] Entsprechend M9 werden 0,48 g (1,8 mmol) 5-Cyclohexyl-2-ethyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,31 g (1,8 mmol) 2-Aminoacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wodurch ein rohes Amid vom Typ C erhalten wird (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 384,9

Stufe 8:

[0263] Entsprechend M12 werden 0,69 g (1,8 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 3,46 g (5 Äq.) Zinnchloriddihydrat unter Rückfluss erhitzt, wodurch 0,103 g (17%) des erwarteten Produkts D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 337

¹H-NMR (CDCl₃, 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 ppm bis 1,2 ppm (7H, m)

BEISPIEL 73

3-Cyclohexyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Cyclohexyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Pyridyl)

Synthese des Pyrazols: siehe die Stufen 1, 2, 3, 5 und 6 von Beispiel 72.

Stufe 7:

[0264] Entsprechend M9 werden 0,48 g (1,8 mmol) 5-Cyclohexylethyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,376 g (1,8 mmol) 2-Amino-1-pyrid-4-ylethanonhydrochlorid (J. Med. Chem., 38, 17, 3342-3350, 1995; J. Amer. Chem. Soc., 67, 1468-1472, 1945) umgesetzt, wobei ein rohes Amid vom Typ C erhalten wird (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 385,9

Stufe 8:

[0265] Entsprechend M12 werden 0,63 g (1,63 mmol) des Amids C (Schema 1) in Ethanol mit 3,12 g (5 Äq.) Zinnchloriddihydrat unter Rückfluss erwärmt, wodurch 0,092 g (15%) des erwarteten Produkts D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 126-127°C

MS (ES⁺), m/z = 338

¹H-NMR (CDCl₃, 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).

BEISPIEL 74

3-Cyclohexyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Cyclohexyl, R2 = Propyl, R3 = Phenyl)

Synthese des Pyrazols: siehe Stufen 1, 2 und 3 von Beispiel 72 und die folgenden Stufen 5 und 6.

Stufe 5:

[0266] Entsprechend M5 werden 2,07 g (28,06 mmol) Li₂CO₃ unter einem Stickstoffstrom zu einer Lösung von 3 g (11,22 mmol) Verbindung A7 (siehe Schema 1) in 60 ml wasserfreiem DMF gegeben, worauf sich eine Zugabe von 2,73 ml (28,06 mmol) Iodpropan anschließt. Das Reaktionsmedium wird für 48 Stunden auf 60°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch in 100 ml HCl (1,2N) gegossen, und das exotherme Verhalten wird mit einem Eisbad kontrolliert. Dieses Gemisch wird mit Dichlormethan (3 × 100 ml) extrahiert, und die erhaltene organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung (100 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert, wobei 3,6 g einer öligen Verbindung erhalten werden. Dieses Produkt wird durch Flash gereinigt (Gradient: 70/30 bis 30/70 Heptan/CH₂Cl₂), wobei 2,85 g (82%) farbloses Öl erhalten werden, das kristallisiert (Verbindung A5, siehe Schema 1).

R_f (60/40 Heptan/CH₂Cl₂) = 0,3

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 6:

[0267] 2,85 g (9,21 mmol) Verbindung A5 (siehe Schema 1) werden in 10 ml Methanol gelöst, worauf der Zusatz einer Lösung von 0,55 g (13,81 mmol) Natriumhydroxid in 10 ml Wasser folgt. Das Gemisch wird bei RT für 2 h gerührt. Nach Abdampfen des Methanols wird der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, und es wird ein identisches Volumen an Wasser zugesetzt, worauf ein Zusatz von konzentrierter (36%) Salzsäure zu saurem pH unter Rühren folgt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert, wobei 2,52 g (97%) eines weißen Pulvers erhalten werden (Verbindung A, siehe Schema 1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

0,9 ppm (3H, m), 1,2 ppm bis 1,6 ppm (5H, m), 1,7 ppm bis 2,0 ppm (7H, m), 3,1 ppm (1H, m), 4,4 ppm (2H, q), 8,7 ppm (1H, m)

Stufe 7:

[0268] Entsprechend M9 werden 0,5 g (1,8 mmol) 5-Cyclohexyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,31 g (1,8 mmol) 2-Aminoacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wodurch ein rohes Amid vom Typ C erhalten wird (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 399

Stufe 8:

[0269] Entsprechend M12 werden 0,72 g (1,8 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 3,59 g (5 Äq.) Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wobei 0,172 g (27%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 351

¹H-NMR (CDCl₃, 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 ppm bis 1,7 ppm (10H, m), 1,3 ppm (2H, m), 0,9 ppm (3H, t)

BEISPIEL 75

3-Cyclohexyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Cyclohexyl, R2 = Propyl, R3 = 4-Pyridyl)

Synthese des Pyrazols: siehe Stufen 1, 2, 3, 5 und 6 von Beispiel 74

Stufe 7:

[0270] Entsprechend M9 werden 0,5 g (1,8 mmol) 5-Cyclohexyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure mit 0,376 g (1,8 mmol) 2-Amino-1-pyrid-4-ylethanonhydrochlorid umgesetzt (J. Med. Chem., 38, 17, 3342-3350, 1995; J. Amer. Chem. Soc., 67, 1468-1472, 1945), wobei ein rohes Amid vom Typ C erhalten wird (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 400

Stufe 8:

[0271] Gemäß M12 werden 0,65 g (1,63 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 3,24 g (5 Äq.) Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wobei 0,055 g (8,6%) des erwarteten Produkts D erhalten werden (siehe Schema 1).

Fp. = 152-153°C

MS (ES⁺), m/z = 352¹H-NMR (CDCl₃, 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 ppm bis 1,6 ppm (10H, m), 1,3 ppm (2H, m), 0,8 ppm (3H, t)

BEISPIEL 76

3-Cyclohexylmethyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Cyclohexylmethyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Pyridyl)

Synthese des Pyrazols: siehe die folgenden Stufen 1, 2, 5, 3 und 6.

Stufe 1:

[0272] 4,33 g (188,26 mmol) Natrium werden portionsweise in 200 ml wasserfreiem Ethanol unter Stickstoff bei Raumtemperatur gelöst. 25,6 ml (188,26 mmol) Diethyloxalat werden in 50 ml wasserfreiem Ethanol zugesetzt. Es werden 24 g (171,11 mmol) Acetonylcyclohexan zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 3 h unter Stickstoff und unter Rühren bei Rückfluss erhitzt und dann zur Trockene eingengt, und der Rückstand wird in 300 ml HCl (1,2N) aufgenommen und dann mit Diethylether (3 × 200 ml) extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und dann konzentriert, wobei 42,6 g (92%) eines farblosen Öls erhalten werden (Verbindung A1, siehe Schema 1).

Rf (99/1 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,5¹H-NMR (CDCl₃, 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).

Stufe 2:

[0273] 12,9 g (195,4 mmol) Kaliumhydroxid werden in 250 ml Wasser gelöst, und das Reaktionsmedium wird auf 0°C gekühlt. 42,6 g (177 mmol) Verbindung A1 (siehe Schema 1) werden portionsweise zugesetzt, und das Gemisch wird für 30 min bei 0°C gerührt. Es werden 25,37 g (195 mmol) Hydrazinsulfat zugegeben, und das Gemisch wird für 45 min bei 0°C gerührt. Das resultierende Gemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, 200 ml Wasser werden dann zugesetzt, und dieses Gemisch wird mit Dichlormethan (3 × 200 ml) extrahiert. Die erhaltene organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung (1 × 200 ml) gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet und konzentriert. Es werden 40 g eines Pulvers erhalten. Das Produkt wird durch Flashchromatographie (99/1 bis 95/5 CH₂Cl₂/Aceton) gereinigt, wobei 20,7 g (50%) eines weißen Pulvers erhalten werden (Verbindung A6, siehe Schema 1).

Rf (97/3 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,3

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 5:

[0274] Entsprechend M4 werden 8,5 g (36 mmol) Verbindung A6 (siehe Schema 1) und 2,38 ml (18 mmol) Diethylsulfat in einen Rundkolben eingeführt, und dann wird das Gemisch unter Rühren und unter Stickstoff für 4 h auf 125 bis 130°C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 120 g Eis und 120 ml HCl (1,2N) unter Rühren zugesetzt, und das resultierende Gemisch wird danach mit Dichlormethan (3 × 250 ml) extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und konzentriert, so dass 10,81 g braunes Öl erhalten werden. Dieses Produkt wird durch Flashchromatographie (9/1 Cyclohexan/Ethylacetat) gereinigt, wobei 5,76 g (60%) eines weißen Pulvers erhalten werden (Verbindung A8, siehe Schema 1).

Rf (80/20 Cyclohexan/Ethylacetat) = 0,3

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 3:

[0275] Entsprechend M3 werden 20,7 g (89,95 mmol) Kupfer(II)-nitrat-Hemipentahydrat (2,5 H₂O) und 100 ml Trifluoressigsäureanhydrid in einen Rundkolben eingefüllt, und das Gemisch wird unter Stickstoff 5 min gerührt, anschließend erfolgt Zusatz von 17 g Verbindung A8 (80,87 mmol), gelöst in 100 ml Chloroform. Dieses Gemisch wird unter Rühren und unter Stickstoff bei Rückfluss für 5 h erhitzt. Dieses Produkt wird durch Flashchromatographie (98/2 CH₂Cl₂/Aceton) gereinigt, wobei 20 g eines bläulichen Öls erhalten werden. Dieses Produkt wird in 200 ml HCl (1,2N) aufgenommen und dann mit Ether (3 × 300 ml) extrahiert, und die organische Phase wird getrocknet und konzentriert, wobei 16,81 g (70%) eines farblosen Öls erhalten werden (Verbindung A5, siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 309,90

Rf (70/30 Heptan/CH₂Cl₂) = 0,3

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 6:

[0276] 8,3 g (33,80 mmol) Verbindung A5 (siehe Schema 1) werden in 40 ml Methanol gelöst, worauf der Zusatz einer Lösung von 2 g (50,7 mmol) Natriumhydroxid in 40 ml Wasser folgt. Dieses Gemisch wird für 2 h bei RT gerührt. Nach Abdampfen des Methanols wird der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, und es wird ein identisches Volumen an Wasser zugesetzt, worauf der Zusatz von konzentrierter (36%) HCl zu saurem pH unter Rühren folgt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert, wobei 7,5 g (98%) eines weißen Pulvers erhalten werden (Verbindung A, siehe Schema 1).

¹H-NMR (CDCl₃, 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), 4,6 ppm (2H, q), 8,55 ppm (1H, m)

Stufe 7:

[0277] Entsprechend M9 werden 0,281 g (1,8 mmol) 5-Cyclohexylmethyl-2-ethyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,376 g (1,8 mmol) 2-Amino-1-pyrid-4-ylethanonhydrochlorid umgesetzt (J. Med. Chem., 38, 17, 3342-3350, 1995; J. Amer. Chem. Soc., 67, 1468-1472, 1945), wobei ein rohes Amid vom Typ C erhalten wird (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 400,01

Stufe 8:

[0278] Entsprechend M12 werden 0,61 g (1,53 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 3,02 g (5 Äq.) Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wobei 0,073 g (12%) des erwarteten Produkts D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 352,32

¹H-NMR (CDCl₃, 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 ppm bis 1,0 ppm (5H, m)

BEISPIEL 77

3-Cyclohexylmethyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Cyclohexylmethyl, R2 = Propyl, R3 = Phenyl)

Synthese des Pyrazols: siehe Stufen 1 und 2 von Beispiel 76 und die folgenden Stufen 5, 3 und 6.

Stufe 5:

[0279] Entsprechend M5 werden 3,9 g (52,89 mmol) Li₂CO₃ unter einem Stickstoffstrom zu einer Lösung von 5 g (21,16 mmol) Verbindung A6 (siehe Schema 1) in 100 ml wasserfreiem DMF gegeben, worauf sich der Zusatz von 5,2 ml (52,89 mmol) Iodpropan anschließt. Das Reaktionsmedium wird für 48 h bei 70°C erwärmt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch in 100 ml HCl (1,2N) gegossen, und die exotherme Reaktion wird mit einem Eisbad kontrolliert. Dieses Gemisch wird mit Dichlormethan (3 × 200 ml) extrahiert, und die erhaltene organische Phase wird mit gesättigter NaCl-Lösung (200 ml) gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingeeengt, wobei 5,8 g eines braunen Öls erhalten werden. Dieses Produkt wird durch Flashchromatographie gereinigt (Gradient: 50/50 bis 30/70 Heptan/CH₂Cl₂), wobei 1,15 g (20%) eines farblosen Öls erhalten werden, das kristallisiert (Verbindung A8, siehe Schema 1).

R_f (60/40 Heptan/CH₂Cl₂) = 0,3

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 3:

[0280] Entsprechend M3 werden 0,96 g (4,13 mmol) Kupfer(II)-nitrat-Hemipentahydrat (2,5 H₂O) und 20 ml Trifluoressigsäureanhydrid in einen Rundhalskolben eingeführt; das Gemisch wird für 5 min unter Stickstoff gerührt, worauf sich die Zugabe von 1,15 g Verbindung A8 (siehe Schema 1) (4,13 mmol), gelöst in 20 ml Chloroform, anschließt. Dieses Gemisch wird unter Rühren und unter Stickstoff für 3 h bei Rückfluss erhitzt. Dieses Produkt wird in 10 g Eis und 40 ml HCl (10%) aufgenommen und dann mit Dichlormethan (3 × 100 ml) extrahiert, und die organische Phase wird getrocknet und unter Erhalt von 1,3 g eines farblosen Öls konzentriert. Das Produkt wird durch Flashchromatographie (Gradient: 70/30 bis 50/50 Heptan/CH₂Cl₂) gereinigt, wobei 1,08 g (80%) eines weißen Pulvers erhalten werden (Verbindung A5, siehe Schema 1).

R_f (60/40 Heptan/CH₂Cl₂) = 0,3

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

0,9 ppm (3H, m), 1,0 ppm bis 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)

Stufe 6:

[0281] 1 g (3,09 mmol) Verbindung A5 (siehe Schema 1) wird in 5 ml Methanol gelöst, worauf der Zusatz einer Lösung von 0,185 g (4,64 mmol) Natriumhydroxid in 5 ml Wasser folgt. Dieses Gemisch wird bei RT für 2 h gerührt. Nach Abdampfen des Methanols wird der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, und ein identisches Volumen an Wasser wird zugesetzt, worauf ein Zusatz von konzentrierter (36%) Salzsäure bis zu saurem pH unter Rühren folgt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockene eingeeengt, wobei 0,89 g (97%) eines weißen Pulvers erhalten werden (Verbindung A, siehe Schema 1).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

0,9 ppm bis 1,0 ppm (5H, m), 1,2 ppm (3H, m), 1,4 ppm (3H, m), 1,6 ppm (6H, m), 1,9 ppm (2H, m), 2,7 ppm (2H, d), 4,1 ppm (2H, t), 4,5 ppm (2H, q)

Stufe 7:

[0282] Entsprechend M9 werden 0,463 g (1,57 mmol) 5-Cyclohexylmethyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,269 g (1,57 mmol) 2-Aminoacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wobei ein rohes Amid vom

Typ C erhalten wird (siehe Schema 1).
MS (ES⁺), m/z = 413,04

Stufe 8:

[0283] Entsprechend M12 werden 0,65 g (1,57 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 3,24 g (5 Äq.) Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wobei 0,092 g (14%) des erwarteten Produkts D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 364,90

¹H-NMR (CDCl₃, 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 ppm bis 0,8 ppm (8H, m)

BEISPIEL 78

3-Cyclohexylmethyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Cyclohexylmethyl, R2 = Propyl, R3 = 4-Pyridyl)

Synthese des Pyrazols: siehe Stufen 1, 2, 5, 3 und 6 von Beispiel 77

Stufe 7:

[0284] Entsprechend M9 werden 0,464 g (1,57 mmol) 5-Cyclohexylmethyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,328 g (1,57 mmol) 2-Amino-1-pyrid-4-ylethanonhydrochlorid (J. Med. Chem., 38, 17, 3342-3350, 1995; J. Amer. Chem. Soc., 67, 1468-1472, 1945) umgesetzt, wobei ein rohes Amid vom Typ C erhalten wird (Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 414,02

Stufe 8:

[0285] Entsprechend M12 werden 0,59 g (1,43 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 2,92 g (5 Äq.) Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wobei 0,101 g (15,4%) des erwarteten Produkts D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 366,38

¹H-NMR (CDCl₃, 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 ppm bis 0,8 ppm (8H, m)

BEISPIEL 79

3-Cyclohexylmethyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Cyclohexylmethyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Phenyl)

Synthese des Pyrazols: siehe Stufen 1, 2, 5, 3 und 6 von Beispiel 76

Stufe 5:

[0286] Entsprechend M4 werden 8,5 g (36 mmol) Verbindung A6 (siehe Schema 1) und 2,38 ml (18 mmol) Diethylsulphat in einen Rundkolben eingeleitet, und das Gemisch wird dann bei 125 bis 130°C unter Rühren und unter Stickstoff für 4 h erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 120 g Eis und 120 ml HCl (1,2N) zugegeben, und das resultierende Gemisch wird gerührt und dann mit Dichlormethan (3 × 250 ml) extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und konzentriert, wobei 10,81 g eines braunen Öls erhalten werden. Dieses Produkt wird durch Flashchromatographie (9/1 Cyclohexan/Ethylacetat) gereinigt, wobei 5,76 g (60%) eines weißen Pulvers erhalten werden (Verbindung A8, siehe Schema 1).

Rf (80/20 Cyclohexan/Ethylacetat) = 0,3

¹H-NMR (CDCl₃, 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), 4,35 ppm (2H, q), 4,5 ppm (2H, q), 6,6 ppm (1H, s)

Stufe 3:

[0287] Entsprechend M3 werden 20,7 g (89,95 mmol) Kupfer(II)-nitrat-Hemipentahydrat (2,5 H₂O) und 100 ml Trifluoressigsäureanhydrid in einen Rundkolben eingeführt; dieses Gemisch wird unter Stickstoff 5 min gerührt, und es werden 17 g Verbindung A8 (siehe Schema 1) (80,87 mmol), gelöst in 100 ml Chloroform, zugegeben. Dieses Gemisch wird unter Rühren und unter Stickstoff für 5 h bei Rückfluss erhitzt. Dieses Produkt wird durch Flashchromatographie (98/2 CH₂Cl₂/Aceton) gereinigt, wobei 20 g eines bläulichen Öls erhalten werden. Dieses Produkt wird in 200 ml HCl (10%) aufgenommen und dann mit Ether (3 × 300 ml) extrahiert, und die organische Phase wird getrocknet und konzentriert, wobei 16,81 g (70%) eines farblosen Öls erhalten werden (Verbindung A5, siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 309,90

R_f (70/30 Heptan/CH₂Cl₂) = 0,3

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 6:

[0288] 8,3 g (33,80 mmol) Verbindung A5 (siehe Schema 1) werden in 40 ml Methanol gelöst, worauf Zusatz einer Lösung von 2 g (50,7 mmol) Natriumhydroxid in 40 ml Wasser folgt. Dieses Gemisch wird bei RT für 2 h gerührt. Nach Abdampfen des Methanols wird der Rückstand in CH₂Cl₂ aufgenommen, und ein identisches Volumen an Wasser wird zugesetzt, worauf die Zugabe von konzentrierter (36%) Salzsäure bis zu saurem pH unter Rühren folgt. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und zur Trockne konzentriert, wobei 7,5 g (98%) eines weißen Pulvers erhalten werden (Verbindung A, siehe Schema 1).

¹H-NMR (CDCl₃, 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), 4,6 ppm (2H, q), 8,55 ppm (1H, m)

Stufe 7:

[0289] Entsprechend M9 werden 0,281 g (1,8 mmol) 5-Cyclohexylmethyl-2-ethyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,309 g (1,8 mmol) 2-Aminoacetophenonhydrochlorid umgesetzt, wobei ein rohes Amid vom Typ C erhalten wird (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 399,60

Stufe 8:

[0290] Entsprechend M12 werden 0,72 g (1,8 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 3,59 g (5 Äq.) Zinnchloriddihydrat unter Rückfluss erhitzt, wobei 0,132 g (21%) des erwarteten Produkts D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 350,9

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 80

5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid

(R1 = Isopropyl, R2 = Ethyl, R3 = tert.-Butyl)

Stufe 10:

[0291] Entsprechend M13 werden 0,96 g (3,28 mmol) 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion mit 0,0984 g 80%igem Natriumhydrid in THF, das unter Rückfluss erwärmt wird, für 1 h umgesetzt, worauf Zusatz von 0,245 ml Methyljodid bei Raumtemperatur folgt. Das Gemisch wird für 2 h unter Rückfluss erhitzt, wobei 1,14 g des erwarteten Methylsulphanyl G erhalten werden (siehe Schema 1).

R_f (95/5 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,85

MS (ES⁺), m/z = 307

Stufe 11:

[0292] 1 g (3,26 mmol) des Methylsulphanyl G (siehe Schema 1) wird mit 0,27 g (2 Äq.) Cyanamid umgesetzt, wobei 0,825 g (84%) des erwarteten Produktes vom Typ F erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (95/5 CH₂Cl₂/Methanol) = 0,56

Fp. = 243°C

MS (ES⁺), m/z = 301

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 81

1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid

(R1 = Isopropyl, R2 = Ethyl, R3 = p-Tolyl)

Stufe 10:

[0293] Entsprechend M13 werden 0,61 g (1,87 mmol) 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion mit 0,056 g 80%igem Natriumhydrid in THF, das unter Rückfluss erhitzt wird, für 1 h umgesetzt, worauf Zusatz von 0,14 ml Methyljodid bei Raumtemperatur folgt. Das Gemisch wird für 2 h unter Rückfluss erwärmt, wobei 0,71 g des erwarteten Methylsulfonyl G erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (95/5 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,78

MS (ES⁺), m/z = 341

Stufe 11:

[0294] 0,64 g (1,87 mmol) des Methylsulfonyl G (siehe Schema 1) wird mit 0,16 g (2 Äq.) Cyanamid umgesetzt, wobei 0,43 g (69%) des erwarteten Produktes vom Typ F erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (95/5 CH₂Cl₂/Methanol) = 0,48

Fp. = 245°C

MS (ES⁺), m/z = 335

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 82

1-Ethyl-3-isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Isopropyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Methoxyphenyl)

Stufe 7:

[0295] Entsprechend M10 werden 3,18 g (14 mmol) 2-Ethyl-5-isopropyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 2,82 g (14 mmol) 2-Amino-1-(4-methoxyphenyl)ethanonhydrochlorid umgesetzt, wobei 4,7 g (90%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 375

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0296] Entsprechend M12 werden 4,7 g (12,5 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 14,2 g Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erwärmt, wobei 2,84 g (70%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 327

Rf (95/5 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,22

Fp. = 150°C

¹H-NMR (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)

BEISPIEL 83

Stufe 9:

1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Methoxyphenyl)

[0297] 2,2 g (7,4 mmol) 1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on werden in Toluol mit 6 g (14,8 mmol) Lawesson-Reagens unter Rückfluss erwärmt, wobei 2 g (87%) einer erwarteten Verbindung vom Typ E erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (95/5 CH₂Cl₂/Methanol) = 0,7

Fp. = 209°C

MS (ES⁺), m/z = 315

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEISPIEL 84

1-Ethyl-3-methyl-5-(methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Methoxyphenyl)

Stufe 10:

[0298] Entsprechend M13 werden 1,75 g (5,6 mmol) 1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion mit 0,23 g 60%igem Natriumhydrid in THF, das unter Rückfluss erhitzt wird, für 1 h umgesetzt, worauf der Zusatz von 0,42 ml Methyljodid bei Raumtemperatur folgt. Das Gemisch wird für 2 h unter Rückfluss erhitzt, wobei 2 g (100%) des erwarteten Methylsulphanyl G erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (95/5 CH₂Cl₂/Methanol) = 0,86

MS (ES⁺), m/z = 329

Stufe 11:

[0299] 2 g (6,1 mmol) des Methylsulphanyl G (siehe Schema 1) werden mit 0,52 g (2 Äq.) Cyanamid umgesetzt, wobei 1,33 g (68%) des erwarteten Produktes vom Typ F erhalten werden (siehe Schema 1).

Rf (95/5 CH₂Cl₂/Methanol) = 0,5

Fp. = 265°C

MS (ES⁺), m/z = 323

¹H-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)

BEISPIEL 85

3-Isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Isopropyl, R2 = Propyl, R3 = 4-Methoxyphenyl)

Stufe 7:

[0300] Entsprechend M10 werden 3,38 g (14 mmol) 5-Isopropyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 2,82 g (14 mmol) 2-Amino-1-(4-methoxyphenyl)ethanonhydrochlorid umgesetzt, wobei 4,58 g (84%) ei-

nes Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 389

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0301] Entsprechend M12 werden 4,58 g (16 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 13,3 g Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erwärmt, wobei 2,92 g (73%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 341

¹H-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)

Rf (90/10 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,37

Fp. = 142°C

BEISPIEL 86

3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = tert.-Butyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Methoxyphenyl)

Stufe 7:

[0302] Entsprechend M10 werden 3,38 g (14 mmol) 5-tert.-Butyl-2-ethyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 2,82 g (14 mmol) 2-Amino-1-(4-methoxyphenyl)ethanonhydrochlorid umgesetzt, wobei 4,92 g (90%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 389

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0303] Entsprechend M12 werden 4,92 g (13 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 14,3 g Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erwärmt, wobei 2,1 g (49%) des erwarteten Produkts D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 341

Rf (90/10 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,32

Fp. = 180°C

¹H-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 ppm (3H, t)

BEISPIEL 87

3-tert.-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = tert.-Butyl, R2 = Propyl, R3 = 4-Methoxyphenyl)

Stufe 7:

[0304] Entsprechend M10 werden 3,57 g (14 mmol) 5-tert.-Butyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 2,82 g (14 mmol) 2-Amino-1-(4-methoxyphenyl)ethanonhydrochlorid umgesetzt, wobei 5 g (89%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 403

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz)

8,0 ppm (2H, d), 7,4 ppm (1H, t), 6,95 ppm (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)

Stufe 8:

[0305] Entsprechend M12 werden 5 g (12 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 14 g Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erwärmt, wobei 2,77 g (63%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 355

Rf (90/10 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,37

Fp. = 167°C

¹H-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 ppm (3H, t)

BEISPIEL 88

1-Ethyl-3-methyl-5-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Hydroxyphenyl)

[0306] 0,4 g (1,24 mmol) 1-Ethyl-3-methyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid werden in Dichlormethan mit 31 ml einer molaren Lösung von BBr₃ in Dichlormethan unter Rückfluss erwärmt, wobei 0,14 g (37%) des erwarteten Produktes erhalten werden.

MS (ES⁺), m/z = 309

Fp. = 300°C

Rf (90/10 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,55

¹H-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 ppm (3H, t)

BEISPIEL 89

(±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = sek.-Butyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Methoxyphenyl)

Stufe 7:

[0307] Entsprechend M10 werden 3,38 g (14 mmol) 2-Ethyl-5-sek.-butyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 2,82 g (14 mmol) 2-Amino-1-(4-methoxyphenyl)ethanonhydrochlorid umgesetzt, wobei 4,69 g (86%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 389

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0308] Entsprechend M12 werden 4,69 g (12 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 13,6 g Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erwärmt, wobei 2,85 g (69%) des erwarteten Produkts D erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 341

¹H-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)

Rf (90/10 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,29

Fp. = 50°C

BEISPIEL 90

(±)-3-sek.-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = sek.-Butyl, R2 = Propyl, R3 = 4-Methoxyphenyl)

Stufe 7:

[0309] Entsprechend M10 werden 3,57 g (14 mmol) 5-sek.-Butyl-4-nitro-2-propyl-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 2,82 g (14 mmol) 2-Amino-1-(4-methoxyphenyl)ethanonhydrochlorid umgesetzt, wobei 4,77 g (85%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

MS (ES⁺), m/z = 403

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0310] Entsprechend M 12 werden 4,77 g (12 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 13,4 g Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erwärmt, wobei 2,37 g (56%) des erwarteten Produkts C erhalten werden (siehe Schema 1).

R_f (90/10 CH₂Cl₂/Aceton) = 0,37

Fp. = 85°C

MS (ES⁺), m/z = 355

¹H-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)

BEISPIEL 91

1-Ethyl-3-methyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 3,4,5-Trimethoxyphenyl)

Stufe 7:

[0311] Entsprechend M10 werden 0,153 g (0,77 mmol) 2-Ethyl-5-methyl-4-nitro-2H-pyrazol-3-carbonsäure (A) mit 0,246 g (0,77 mmol) 2-Amino-1-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethanonhydrochlorid (78%) (J. Org. Chem., 38, 3571-3575, 1973) umgesetzt, wobei 0,313 g (83%) eines Amids vom Typ C erhalten werden (siehe Schema 1).

R_f (95/5 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,78

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 8:

[0312] Entsprechend M12 werden 0,26 g (0,64 mmol) des Amids C (siehe Schema 1) in Ethanol mit 0,72 g Zinnchloridhydrat unter Rückfluss erhitzt, wobei 0,13 g (57%) des erwarteten Produktes D erhalten werden (siehe Schema 1).

R_f (95/5 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,52

Fp. = 208°C

MS (ES⁺), m/z = 359

¹H-NMR (DMSO, 400 MHz)

8,25 ppm (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)

BEISPIEL 92

1-Ethyl-5-(3-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 3-Hydroxyphenyl)

[0313] 0,4 g (1,34 mmol) 1-Ethyl-5-(3-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on werden in Dichlormethan mit 33,5 ml einer molaren Lösung von BBr_3 in Dichlormethan unter Rückfluss erhitzt, wobei 0,075 g (20%) des erwarteten Produktes erhalten werden.

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

Fp. = 204°C

Rf (95/10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) = 0,55 $^1\text{H-NMR}$ (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)

BEISPIEL 93

1-Ethyl-5-(2-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Methyl, R2 = Ethyl, R3 = 2-Hydroxyphenyl)

[0314] 0,4 g (1,34 mmol) 1-Ethyl-5-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on werden in Dichlormethan mit 33,5 ml einer molaren BBr_3 -Lösung in Dichlormethan unter Rückfluss erwärmt, wobei 0,070 g (19%) des erwarteten Produktes erhalten werden.

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

Fp. = 220°C

Rf (90/10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) = 0,7 $^1\text{H-NMR}$ (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)

BEISPIEL 94

1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Isopropyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Hydroxyphenyl)

[0315] 0,5 g (1,53 mmol) 1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on werden in Dichlormethan mit 38 ml einer molaren Lösung von BBr_3 in Dichlormethan unter Rückfluss erwärmt, wobei 0,23 g (48%) des erwarteten Produktes erhalten werden.

MS (ES^+), m/z = 313

Fp. = 230°C

Rf (90/10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) = 0,27 $^1\text{H-NMR}$ (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), 3,2 ppm (1H, m), 1,35 ppm (3H, t), 1,3 ppm (6H, d)

BEISPIEL 95

5-(4-Hydroxyphenyl)-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Isopropyl, R2 = Propyl, R3 = 4-Hydroxyphenyl)

[0316] 0,5 g (1,47 mmol) 5-(4-Methoxyphenyl)-3-isopropyl-1-propyl-5,6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on werden in Dichlormethan mit 37 ml einer molaren Lösung von BBr_3 in Dichlormethan unter Rückfluss erhitzt, wobei 0,2 g (42%) des erwarteten Produktes erhalten werden.

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

Fp. = 230°C

Rf (90/10 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) = 0,38

¹H-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)

BEISPIEL 96

3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = tert.-Butyl, R2 = Ethyl, R3 = 4-Hydroxyphenyl)

[0317] 0,5 g (1,47 mmol) 1-tert.-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on werden in Dichlormethan mit 1,4 ml BBr₃ unter Rückfluss erhitzt, wobei 0,29 g (60%) des erwarteten Produktes erhalten werden.

MS (ES⁺), m/z = 327

Fp. = 264°C

Rf (90/10 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,4

¹H-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)

BEISPIEL 97

3-Ethoxymethyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on

(R1 = Ethoxymethyl, R2 = Ethyl, R3 = Phenyl)

Stufe 19:

[0318] 8,1 g (22 mmol) Verbindung R (siehe Schema 3) werden mit 49 ml Ethylenglykol und 0,81 g (4,3 mmol) para-Toluolsulphonsäuremonohydrat in 170 ml Toluol umgesetzt. Nach 48 Stunden werden etwa 40 ml Wasser entfernt (Dean-Stark-Apparatur). Das Reaktionsgemisch wird mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser behandelt, und die Phasen werden sich absetzen und trennen gelassen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert. Das erhaltene Öl wird an Siliciumdioxid chromatographiert, wobei ein 80/20 Cyclohexan/EtOAc-Gemisch verwendet wird und 6,6 g (73%) der erwarteten Verbindung S erhalten werden (siehe Schema 3).

Rf (70/30 Cyclohexan/EtOAc) = 0,28

MS (ES⁺), m/z = 418,9

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

Stufe 20:

[0319] 1,5 g (3,6 mmol) Verbindung S (siehe Schema 3) werden mit 4,3 ml (8,6 mmol) einer 2M Lösung von Lithiumborhydrid in THF in 25 ml wasserfreiem THF umgesetzt. Nach 12 Stunden bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit Wasser und Diethylether extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert, wobei 1,2 g (96%) der erwarteten Verbindung T erhalten werden (siehe Schema 3).

Rf (95/5 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,17

MS (ES⁺), m/z = 347

¹H-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)

Stufe 21:

[0320] 0,3 g (0,9 mmol) Verbindung T (siehe Schema 3) werden mit 15 ml Ethanol und 15 ml 6N HCl bei 80°C umgesetzt. Nach 12 Stunden wird das Reaktionsgemisch konzentriert, und der erhaltene Rückstand wird mit Wasser und Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und konzentriert und dann an Silica chromatographiert, wobei ein Elutionsgradient von 100% Dichlormethan bis zu einem 95/5 Dichlormethan/MeOH-Gemisch verwendet wird und 0,023 g (8,5%) der Verbindung D erhalten werden (siehe Schema 3) (RB = Ethyl).

Rf (95/5 CH₂Cl₂/MeOH) = 0,27

MS (ES⁺), m/z = 313

¹H-NMR (CDCl₃, 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)

BEURTEILUNG DER BIOLOGISCHEN AKTIVITÄT DER VERBINDUNGEN DER VORLIEGENDEN ERFINDUNG

Beurteilung der in vitro-Aktivität der Verbindungen der Beispiele

[0321] Die Kapazität der Verbindungen der Formel (I) der Erfindung, cyclische Nukleotidphosphodiesterasen zu inhibieren, wird beurteilt, indem ihr IC₅₀-Wert (Konzentration, die benötigt wird um 50% der enzymatischen Aktivität zu inhibieren) gemessen wird. Im Fall von PDE4-Enzymen wird dieser Wert mit dem IC₅₀-Wert für Rolipram, einem Referenz-Inhibitor für PDE4-Enzyme, verglichen.

[0322] Die Typ 4-Phosphodiesterasen werden aus einer Cytosolpräparation erhalten, die aus einer Zelllinie humanen Ursprungs, U937, nach dem Verfahren, das an das von T. J. Torphy et al., 1992, J. Pharm. Exp. Ther. 263: 1195-1205, angepasst war, extrahiert worden war.

[0323] Die anderen Phosphodiesterase-Typen werden während einer partiellen Reinigung durch FPLC an einer Mono-Q-Säule (Anionenaustauschsäule) nach einem Verfahren erhalten, das an das von Lavan B.E., Lacey T., Houslay M.D., Biochemical Pharmacology, 1989, 38(22), 4123-4136, und Silver P.J. et al., 1988, Eur. J. Pharmacol. 150: 85-94, angepasst war, wobei entweder von Zelllinien humanen Ursprungs für PDE1 (Monozytenlinie TPH1) und PDES (Linie, abgeleitet von einem Adenokarzinom MCF7) ausgegangen wurde oder von einer Hundeorta für PDE3 ausgegangen wurde oder für humanes PDE3A von einer Clonierung von Genen in SF21-Insektenzellen in Baculovirus nach dem Verfahren, das an das von Luckow, V.A., et al., 1991, in Recombinant DNA Technology & Applications, Herausg., Prokop, Bajpai, R.K. & Ho, C.S., S. 97-152, angepasst war, ausgegangen wurde. Die Messung der enzymatischen Aktivität für die verschiedenen PDE-Typen, und insbesondere die PDE4-Enzyme, wird nach einem Verfahren durchgeführt, das an das von W.J. Thomson et al., 1979, Advances in Cyclic Nucleotide Research, Bd. 10: 69-92, Herausg. G. Brooker et al., Raven Press, NY, angepasst ist.

[0324] Für die Bestimmung des IC₅₀-Werts wird die enzymatische Aktivität in Gegenwart des Inhibitors in einem Konzentrationsbereich von 0,1 bis 100 µM gemessen.

[0325] Tabelle 1 unten erläutert die Inhibitoraktivität von PDE4 im Vergleich zu der von Rolipram an einer Enzympräparation, die aus der U937-Linie erhalten wurde.

Tabelle 1

Beispiel	IC ₅₀ (µM)	Beispiel	IC ₅₀ (µM)	Beispiel	IC ₅₀ (µM)	Beispiel	IC ₅₀ (µM)
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

[0326] Eine Untersuchung der Resultate von Tabelle 1 zeigt, dass die erfindungsgemäßen Produkte, die in der Studie getestet wurden, allgemein das PDE4-Enzym humanen Ursprungs viel effektiver inhibieren als Rolipram, und in einigen Fällen sind diese Produkte zwischen 3.000- und 4.000fach aktiver als Rolipram.

Beurteilung der in vivo-Aktivität der Verbindungen der Erfindung

in vivo- α -TNF-Modell in Wistar-Ratten

[0327] α -TNF ist ein Cytokin, das im Entzündungsmechanismus eine zentrale Rolle spielt. Seine Produktion kann durch eine Lipopolysaccharid-Injektion (LPS) induziert werden. Es wurde gezeigt, dass die Erhöhung an intrazellulärem cAMP, das insbesondere durch PDE4-Inhibitoren produziert wird, die Produktion von α -TNF in in vitro- und in vivo-Modellen verringert. Eine Aufgabe besteht hier in einer in vivo-Quantifizierung des antiinflammatorischen Potentials der Verbindungen der Erfindung, die oral (p.o.) verabreicht werden, durch Messung der Inhibierung der Produktion von α -TNF im Plasma von Ratten, wobei diese Ratten eine intraperitoneale (i.p.) Injektion von Lipopolysaccharid (LPS) erhielten. Die Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen oder dem Vehikel [sic] erfolgt durch orale Verabreichung an männliche Wistar-Ratten 30 min vor der LPS-Injektion. Die Ratten werden 90 min nach der Stimulation mit LPS getötet, das Blut wird an EDTA gesamt-

melt, und die α -TNF-Konzentration wird in jeder Plasmaprobe gemessen. Die meisten der erfindungsgemäßen Verbindungen, und insbesondere die nachfolgend aufgeführten Verbindungen, zeigten in diesem Modell eine ausgezeichnete Aktivität.

1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Methyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(3-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 5-(4-Aminophenyl)-3-tert.-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-Cyclohexyl-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(1-Ethyl-3-isopropyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrifluorid,
 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Isopropyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-Isopropyl-8-oxo-1-propyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrifluorid,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-tert.-Butyl-1-ethyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrifluorid,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylcyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 (\pm)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (\pm)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (\pm)-3-sek.-Butyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.

Literaturstellen

Chen, Y.L., Le Vraux, V., Giroud, J.P. und Chauvelot-Moachon L. (1994). Anti-tumor necrosis factor properties of non-peptide drugs in acute-phase responses. *Eur. J. Pharmacol.*, 271 (2-3), 319-27.
 Prabhakar, U., Lipshutz, D., O'Leary Barthus, J., Slivjak, J., Smith III E.F., Lee, J.C. und Esser K.M. (1994). Characterization of cAMP-dependent inhibition of LPS-induced TNF α production by rolipram, a specific phosphodiesterase IV (PDE IV) inhibitor. *Int. J. Immunopharmacol.*, 16(10), 805-816.

Eosinophilie-Modell bei Ratten

[0328] Die Untersuchungen, die unter Verwendung dieses experimentellen Modells durchgeführt wurden, haben das Ziel, die Inhibitoraktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen am Zufluss von inflammatorischen Zellen, und insbesondere von Eosinophilen, in das Lumen des Tracheobronchialbaums zu beurteilen. Eosinophile spielen eine Hauptrolle in der Physiopathologie von Asthma beim Menschen, indem sie proinflammatorische Mediatoren, wie z.B. Leukotriene, spezifische Proteine und Enzyme (ECP, EPO, MBP) und Cytokine, in das Lungenparenchym freisetzen. Die massive Rekrutierung dieses Zelltyps in den Luftwegen eines Asthmaticus führt zu einem allmählichen Abbau des Lungengewebes, was die bronchiale Hyperreaktivität, den chronischen Aspekt der Erkrankung und die Exacerbationen in Abwesenheit einer Behandlung erklärt. Dieses Modell verwendet Brown-Norway-Ratten, die das besondere Merkmal haben, dass sie, wie atopische Patienten, hohe Level an Immunglobulin E (IgE) als Reaktion auf eine Sensibilisierung durch ein Antigen produzieren. Das verwendete Protokoll involviert zwei Sensibilisierungen mit Ovalbumin in einem vierzehn-Tage-Intervall, gefolgt von einem 7 Tage später erfolgenden Angriff mit einem Ovalbumin-Aerosol. 48 Stunden nach dem antigenen Angriff erhalten die Tiere eine bronchoalveoläre Waschung unter Anästhesie um das Infiltrat inflamm-

atorischer Zellen in den Lungen zu sammeln. Diese Zellen werden dann gezählt und nach morphologischen Kriterien differenziert. Die Produkte der Erfindung werden 1 Stunde vor dem antigenen Angriff oral verabreicht. Die meisten der erfindungsgemäßen Verbindungen, die in diesem Modell getestet wurden, zeigten ausgezeichnete Aktivität.

Literaturstellen

Corrigan et al. (1992) *Immunology today* 13: 501-507
Elwood et al. (1995) *Inflamm Res* 44: 83-86

Neutrophilie-Modell in Mäusen

[0329] Die Untersuchungen, die unter Verwendung dieses experimentellen Protokolls durchgeführt wurden, haben das Ziel, die modulatorische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf den Auflux pro-inflammatorischer Zellen (frühe Phase) im Lumen des Tracheobronchialbaums von Mäusen zu beurteilen. Dieser zelluläre Zufluss bzw. Afflux folgt auf eine Stimulation, die eine bakterielle Infektion nachahmt (bakterielles Lipopolysaccharid oder LPS). Dieses frühe Entzündungsstadium ist das Resultat einer Kombination von Events, von denen die wichtigsten die Synthese und die Freisetzung von stimulatorischen Faktoren (α -TNF) und chemotaktischen Faktoren (IL-8ⁱ), die Erhöhung der vaskulären Permeabilität bei der bronchotrachealen Mikrozirkulation und die Infiltration von polymorphonukleären Neutrophilenⁱⁱ, die mit der Exsudation von Plasmaproteinen in die Lungengewebe einhergeht.

[0330] Dieser pathologische Prozess wird bei der chronischen obstruktiven Bronchopneumopathie (oder COPD) gefunden, bei der das Neutrophil gemeinsam mit dem Makrophagen eine Schlüsselrolle bei der Entwicklung der Amplifikation der Rekrutierung der Neutrophilen selbst, aber auch im Abbau von Lungengewebe (Abnahme der Lungenfunktionen), der Hypersekretion von bronchotrachealem Schleim (Kongestion der Luftwege), Gewebeentzündung (Freisetzung von Entzündungsmediatoren und freien Radikalen) und der Erhöhung im Basaltonus von glatten Muskelfasern der Lunge (chronisches respiratorisches Gen) spielt. Die meisten Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die in diesem Modell getestet wurden, zeigten ausgezeichnete Aktivität.

Literaturstellen

ⁱ SUTER P.M., SUTER S., GIRARDIN E., ROUX-LOMBARD P., GRAU G.E. und DAYER J.-M., 1992. 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.

ⁱⁱ MARTIN T.R. und GOODMAN R.B., 1999. The role of chemokines in the pathology of the acute respiratory distress syndrome. Chapter 6 in *Chemokines in disease: Biology and clinical research* edited by: C.A. Hébert, Humana Press Inc., Totowa, NJ.

ⁱⁱⁱ REPINE J.E. und BEEHLER C.J., 1991. Neutrophils and the adult respiratory distress syndrome: two interlocking perspectives. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144: 251-252.

Jejunale Entzündung und septischer Schock, induziert durch E. coli-Lipopolysaccharid bei Ratten

[0331] Lipopolysaccharid (LPS) von *Escherichia coli*, das intravenös männlichen Wistar-Ratten, die gefastet hatten, verabreicht wird, induziert eine Entzündung des Jejunums nach 2 Stunden.

[0332] Männliche Wistar-Ratten (200-280 g), die gefastet hatten (18 h) und von Sté Janvier, Le-genest-St Isle, Mayenne, Frankreich, erhalten wurden, werden in diesen Experimenten eingesetzt.

[0333] Die zu testenden Verbindungen werden in einem Vehikel (1% Methylcellulose (95% V/V) + Polyethylenglykol 400 (5% V/V)) suspendiert. Sie werden dann oral verabreicht (5 ml/kg), wobei eine stainless steel-Sonde verwendet wird, und zwar eine Stunde vor Verabreichung des induzierenden Agens (LPS). Die Tiergruppen werden in folgender Weise aufgeteilt:

- Negative Kontrollen: p.o. Vehikel + Serum i.v. physiologische Salzlösung
- Positive Kontrollen: p.o. Vehikel + LPS
- Behandelt: p.o. Verbindung + LPS

[0334] Das Lipopolysaccharid (LPS), Endotoxin von *Escherichia coli* (Serotyp 0127:B8), wird dann intravenös

(caudale Vene) in einer Dosis von 40 mg/kg (5 ml/kg) Ratten bei Bewusstsein, die unter leichter Unterstützung gehalten wurden, injiziert. 2 Stunden später werden die Tiere getötet, die Bauchhöhle wird geöffnet, und eine 10 cm-Sektion des Jejunums (30. bis 40. nach Pylorus) wird entnommen, in Richtung ihrer Länge geschnitten, abgewischt und gewogen.

[0335] Der makroskopische Angriff wird beurteilt (0 = kein, 1 = leicht, 2 = moderat, 3 = schwer).

[0336] Nach dem Wiegen wird das Segment an einer flachen Oberfläche fixiert, und Messungen des Prozentgehalts hyperhemiatierter Oberflächen wurden unter Verwendung eines Bildanalysators durchgeführt.

[0337] Unmittelbar nach der Analyse wird das Gewebe in 10 ml Drabkin-Reagens gelegt um den Hämoglobingehalt des Gewebes zu bestimmen (kolorimetrischer Assay 24 Stunden später). Die meisten der erfindungsgemäßen Verbindungen, die in diesem Modell getestet wurden, zeigten ausgezeichnete Aktivität.

Lipopolysaccharid (LPS): Sigma, Referenz L-3880, Frankreich.

Polyethylenglykol: M.G. 400, Sigma, Referenz P-3265

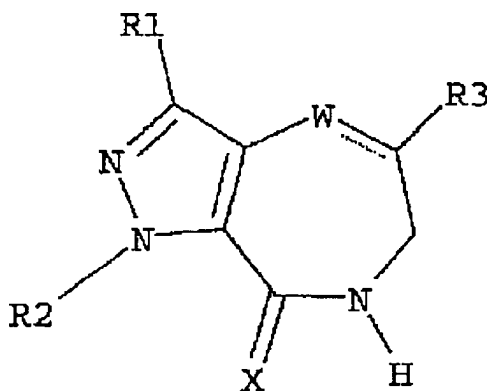
Hämoglobingehalt des Jejunum: Sigma Kit, Gesamthämoglobin, Referenz 525-A.

Hauptreferenz:

Cardelus Ignasi et al., European Journal of Pharmacology 299 (1996); 153-159

Patentansprüche

1. Verbindung der folgenden Formel I:



I

wobei:

R1 aus den folgenden Gruppen ausgewählt ist: linearem oder verzweigtem Alkyl, das 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

Cycloalkyl, das 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

Cycloalkylalkyl, das eine Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, und eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, umfasst;

Aryl, das 5 bis 10 Kohlenstoffatome enthält;

Arylalkyl, das 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält;

den Gruppen $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_B\text{R}_C$;

R2 aus den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

linearem oder verzweigtem Alkyl, das 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

Cycloalkylalkyl, das eine Alkylgruppe, welche 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, und eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, umfasst;

Cycloalkyl, das 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

Aryl, das 5 bis 10 Kohlenstoffatome enthält;

linearem oder verzweigtem Alkenyl, das 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

den Gruppen $(\text{CH}_2)_m\text{OR}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$ und $(\text{CH}_2)_m\text{Z}$;

R3 aus den folgenden Gruppen ausgewählt ist:

Wasserstoff;

linearem oder verzweigtem Alkyl, das 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

Cycloalkyl, das 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

Aryl, das 5 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls unterbrochen durch ein Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält;

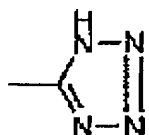
Arylalkyl, das 6 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls unterbrochen durch ein Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält;

Alkylaryl, das 6 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls unterbrochen durch ein Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält;

der Gruppe $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_B$;

wobei die oben definierten Aryl-, Arylalkyl- und Alkylarylgruppen unsubstituiert sind oder an der Arylgruppe mit 1, 2 oder 3 Gruppen substituiert sind, welche aus:

Halogen, Hydroxyl, CN, Alkoxy, das 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_B\text{R}_C$, $(\text{CH}_2)_n\text{NC(O)R}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{HNSO}_2\text{R}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{SO}_2\text{R}_B)_2$, CO_2R_B , CF_3 und



ausgewählt sind, wobei R_B und R_C , die identisch oder unterschiedlich sein können, aus Wasserstoff, linearem oder verzweigtem Alkyl, das 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, Aryl, das 5 bis 10 Kohlenstoffatome enthält, ausgewählt sind, wobei es möglich ist, dass R_B und R_C einen Ring bilden, der 5 bis 7 Atome enthält;

Z ein Halogen ist;

m eine ganze Zahl von 1 bis 4, einschließlich, ist, und

n eine ganze Zahl von 0 bis 4, einschließlich, ist;

wobei die punktierte Linie in Formel I angibt, dass die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5:

– eine Einfachbindung, wobei in diesem Fall W ein Stickstoffatom, substituiert mit einem Wasserstoffatom, darstellt,

– eine Doppelbindung, wobei in diesem Fall W ein unsubstituiertes Stickstoffatom darstellt, sein kann;

X für S, O, N-CN steht;

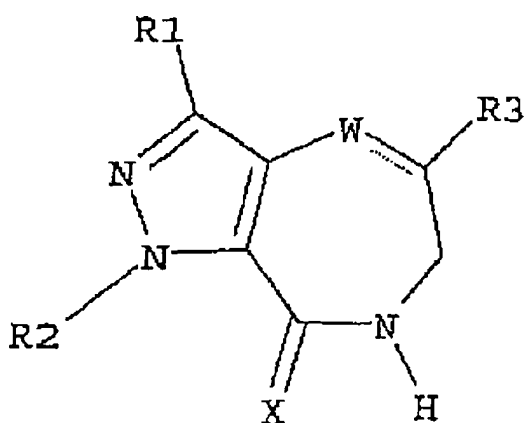
sowie die Oxide, die tautomeren Formen und die entsprechenden optischen Isomere oder die pharmazeutisch annehmbaren Derivate der Verbindungen der Formel I,

mit der Maßgabe, dass, wenn

R1 eine Methylgruppe, R2 eine Ethylgruppe darstellt, W N ist, X ein Sauerstoffatom ist und die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5 eine Doppelbindung ist,

dann R3 weder eine unsubstituierte Phenylgruppe noch eine Phenylgruppe, die ein Fluoratom in ortho-Position als einzelnen Substituenten hat, ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1 der folgenden Formel I:



I

wobei R1, R2, R3 und X wie in Anspruch 1 definiert sind, W ein unsubstituiertes Stickstoffatom darstellt und die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5, die durch \cdots symbolisiert ist, eine Doppelbindung ist;

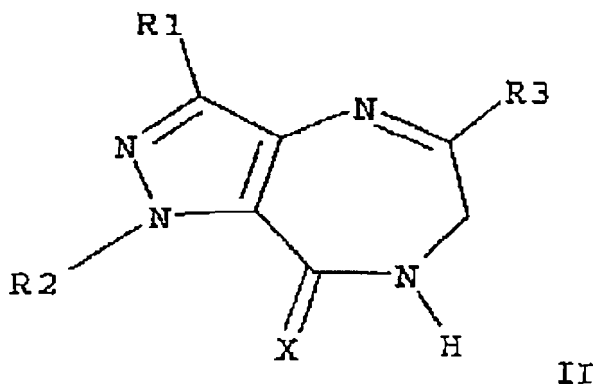
wie auch die Oxide, die tautomeren Formen und entsprechenden Isomere oder die pharmazeutisch annehmbaren Derivate der Verbindungen der Formel I,

mit der Maßgabe, dass, wenn

R1 eine Methylgruppe darstellt, R2 eine Ethylgruppe darstellt, W N ist, X ein Sauerstoffatom ist und die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5 eine Doppelbindung ist, dann

R3 weder eine unsubstituierte Phenylgruppe noch eine Phenylgruppe, die als einzigen Substituenten ein Fluoratom in ortho-Position trägt, ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 der folgenden Formel II:



wobei:

R1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

eine Cycloalkylalkylgruppe, die eine Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, und eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, umfasst;

eine Arylgruppe, die 5 bis 10 Kohlenstoffatome enthält;

eine Arylalkylgruppe, die 6 bis 10 Kohlenstoffatome enthält;

die Gruppen $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_B$ oder $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}_B\text{R}_C$ ist;

R2 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält;

$(\text{CH}_2)_n\text{CF}_3$;

Cyclopropylmethyl;

lineares oder verzweigtes Alkenyl, das 2 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

oder eine Gruppe $(\text{CH}_2)_m\text{OR}_B$ ist;

R3 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

eine Arylgruppe, die 5 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls mit einem Heteroatom unterbrochen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält;

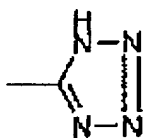
eine Arylalkylgruppe, die 6 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls unterbrochen mit einem Heteroatom, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält;

eine Alkylarylgruppe, die 6 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls mit einem Heteroatom unterbrochen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält;

die Gruppe $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_B$ ist;

wobei die oben definierten Aryl-, Arylalkyl- und Alkylarylgruppen unsubstituiert sind oder an der Arylgruppe mit 1, 2 oder 3 Gruppen substituiert sind, welche aus:

Halogen, Hydroxyl, CN, Alkoxy, das 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_B\text{R}_C$, $(\text{CH}_2)_n\text{NC}(\text{O})\text{R}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{HNSO}_2\text{R}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{SO}_2\text{R}_B)_2$, CO_2R_B , CF_3 und



ausgewählt sind;

wobei R_B , R_C und m , n und Z wie in Anspruch 1 definiert sind; und

X für O, S oder NCN steht.

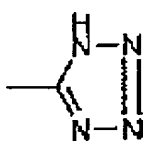
4. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei.

R1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;

eine Cycloalkylalkylgruppe, die eine Alkylgruppe, welche 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, und eine Cycloal-

kylgruppe, welche 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, umfasst;
 eine Arylgruppe, die 5 bis 10 Kohlenstoffatome enthält;
 die Gruppen $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{C(O)NR}_B\text{R}_C$ ist;
 R2 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, oder eine Gruppe $(\text{CH}_2)_m\text{OH}$ ist;
 R3 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
 eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
 eine Arylgruppe, die 5 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls mit einem Heteroatom unterbrochen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält;
 eine Arylalkylgruppe, die 6 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls durch ein Heteroatom unterbrochen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält;
 eine Alkylarylgruppe, die 6 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls durch ein Heteroatom unterbrochen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält, ist;
 wobei die oben definierten Aryl-, Arylalkyl- und Alkylarylgruppen unsubstituiert sind oder an der Arylgruppe mit 1, 2 oder 3 Gruppen substituiert sind, die aus Halogen, Hydroxyl, CN, Alkoxy, das 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}_B$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}_B\text{R}_C$, $(\text{CH}_2)_n\text{NC(O)R}_B$, CO_2R_B , CF_3 und



ausgewählt sind, wobei R_B , R_C , m und n wie oben definiert sind; und X für O, S oder NCN steht.

5. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei:

R1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält;
 eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält;
 eine Cycloalkylalkylgruppe, die eine Alkylgruppe, welche 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthält, und eine Cycloalkylgruppe, welche 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, umfasst, ist;
 R2 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, ist;
 R3 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält;
 eine Arylgruppe, die 5 bis 10 Kohlenstoffatome, gegebenenfalls durch ein Heteroatom unterbrochen, ausgewählt aus Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel, enthält, vorzugsweise Phenyl oder Pyridyl, wobei die Arylgruppen unsubstituiert oder mit 1, 2 oder 3 Gruppen, die gleich oder unterschiedlich sein können und aus NH_2 , Halogen, Methoxy, Hydroxyl, CN, CH_3 und CF_3 ausgewählt sind, substituiert sind, ist; und X für O, S oder NCN steht.

6. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei

R1 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, ist;
 R2 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, oder eine Gruppe $(\text{CH}_2)_n\text{OH}$, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 4, einschließlich, ist, ist;
 R3 eine lineare oder verzweigte Alkylgruppe, die 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält, eine Cycloalkylgruppe, die 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, eine Arylgruppe, ausgewählt aus Phenyl und Thienyl, die unsubstituiert oder mit einer Gruppe, ausgewählt aus Halogen, Hydroxyl, Methoxy, NH_2 und CH_3 , substituiert sein kann, ist; und X für S oder O steht.

7. Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 6, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Bromphenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1,3-Dimethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Methoxyphenyl)-1,3-dimethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Bromphenyl)-1,3-dimethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-naphth-2-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(3-Chlorthien-2-yl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 Methyl-3-(1-ethyl-3-methyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4] diazepin-5-yl)propanoat,
 1-Ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Chlorphenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-fluorphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,

5-(3-Bromphenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Methyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Isopropyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(3-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(2-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on, Isomer 1,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on, Isomer 2,
 3-Methyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-methyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(3-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 5-(4-Aminophenyl)-3-tert.-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Aminophenyl)-3-methyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Methyl-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1,5-Diethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-Cyclohexyl-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-4-yl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Diethylaminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 N-[4-(1-Ethyl-3-methyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)phenyl]acetamid,
 4-(1-Ethyl-3-methyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrilit,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(1-Ethyl-3-isopropyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrilit,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Isopropyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-Isopropyl-8-oxo-1-propyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrilit,
 3-Isopropyl-1-propyl-5-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3,5-Di-tert.-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-tert.-Butyl-1-ethyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrilit,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3,5-Di-tert.-butyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-tert.-Butyl-8-oxo-1-propyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrilit,
 3-tert.-Butyl-1-propyl-5-(4-pyrrolidin-1-yl-phenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-3-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-2-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylcyanamid,
 N-[4-(1-Ethyl-3-methyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)phenyl](phenylsulfonyl)benzolsulfonamid,
 (1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-yl)methylamin,

1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Cyclopentyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Cyclopropylmethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Cyclobutylmethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Allyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Isopropyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 3,5-Di-tert.-butyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-5-phenyl-1-propyl-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-ethyl-5-phenyl-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-5-phenyl-1-propyl-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-8-oxo-5-phenyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-3-carbonsäureethylester,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 3-Isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(3-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(2-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3,5-diphenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Hydroxyphenyl)-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(2,6-Dimethoxyphenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Ethoxymethyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.

8. Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 6, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Bromphenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-naphth-2-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(3-Chlorthien-2-yl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 Methyl-3-(1-ethyl-3-methyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)propanoat,
 5-(4-Chlorphenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-fluorphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(3-Bromphenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,

3-Methyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-5-(3-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(2-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(3-Aminophenyl)-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 5-(4-Aminophenyl)-3-tert.-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Aminophenyl)-3-methyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Methyl-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluorethyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-Cyclohexyl-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(1-Ethyl-3-isopropyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrilit,
 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Isopropyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-Isopropyl-8-oxo-1-propyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrilit,
 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3,5-Di-tert.-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-tert.-Butyl-1-ethyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrilit,
 3-tert.-Butyl-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3,5-Di-tert.-butyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-tert.-Butyl-8-oxo-1-propyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrilit,
 3-tert.-Butyl-5-(2,4-dimethoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-3-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-2-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylcyanamid,
 N-[4-(1-Ethyl-3-methyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)phenyl](phenylsulfonyl)benzolsulfonamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Cyclopropylmethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Allyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-trifluormethylphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Isopropyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 3,5-Di-tert.-butyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-5-phenyl-1-propyl-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-ethyl-5-phenyl-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,

3-Cyclohexyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-5-phenyl-1-propyl-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-5-phenyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-8-oxo-5-phenyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-3-carbonsäureethylester,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 3-Isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(3-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(2-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3,5-diphenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Hydroxyphenyl)-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Ethoxymethyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.

9. Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 6, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-5-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 5-(4-Aminophenyl)-3-tert.-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-Cyclohexyl-1-ethyl-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(1-Ethyl-3-isopropyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrinitril,
 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Isopropyl-1-propyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-Isopropyl-8-oxo-1-propyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrinitril,
 5-(2,4-Dimethoxyphenyl)-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3,5-Di-tert.-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-tert.-Butyl-1-ethyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzotrinitril,
 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylcyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,

(±)-3-sek.-Butyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 3-Isopropyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-(4-methoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-methyl-5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(3-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(2-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3,5-diphenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Hydroxyphenyl)-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Ethoxymethyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,

10. Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 6, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 5-(4-Aminophenyl)-3-tert.-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(1-Ethyl-3-isopropyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzonnitril,
 5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-Isopropyl-8-oxo-1-propyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzonnitril,
 3,5-Di-tert.-butyl-1-ethyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-tert.-Butyl-1-ethyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzonnitril,
 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 1-Ethyl-3-methyl-5-phenyl-1,6-dihydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylcyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexylmethyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-tert.-Butyl-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid,
 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 5-(4-Hydroxyphenyl)-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.

11. Verbindung nach den Ansprüchen 1 bis 6, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:

1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,

1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(1-Ethyl-3-isopropyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzonnitril,
 5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 4-(3-Isopropyl-8-oxo-1-propyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzonnitril,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 (±)-3-sek.-Butyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-Cyclohexyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-5-(2-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on,
 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid.

12. 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.
13. 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.
14. 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion.
15. 5-(4-Aminophenyl)-1-ethyl-3-isopropyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.
16. 1-Ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.
17. 4-(1-Ethyl-3-isopropyl-8-oxo-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzonnitril.
18. 5-tert.-Butyl-3-isopropyl-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.
19. 4-(3-Isopropyl-8-oxo-1-propyl-1,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-yl)benzonnitril.
20. 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-p-tolyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.
21. 3-Butyl-1-ethyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-thion.
22. (±)-3-sek.-Butyl-1-ethyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.
23. (±)-3-sek.-Butyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.
24. 3-Cyclohexyl-1-propyl-5-pyrid-4-yl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.
25. 3-tert.-Butyl-5-(4-methoxyphenyl)-1-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.
26. 1-Ethyl-5-(2-hydroxyphenyl)-3-methyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.
27. 3-tert.-Butyl-1-ethyl-5-(4-hydroxyphenyl)-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-on.
28. 1-Ethyl-3-isopropyl-5-phenyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-8-ylidencyanamid.

29. Pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 28 in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger umfasst.

30. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Verwendung als medizinisches Produkt.

31. Verbindung nach Anspruch 30 zur Verwendung als medizinisches Produkt zur Behandlung von Beschwerden, einschließlich Krebs, erworbenem Immundefektsyndrom, Fibrose, übermäßiger Narbenbildung, einschließlich übermäßiger dermaler Narbenbildung, z.B. normale oder abnormale Narbenbildung nach Verwundung oder Operation, Osteoarthritis, Osteoporose, multipler Sklerose, Angst, Depression, atopischer Dermatitis, rheumatoider Arthritis, septischem Schock, Immunkrankheiten, einschließlich systemischem Lupus erythematodes, Psoriasis, Transplantatabstossung und allergischer Rhinitis, wie auch Krankheiten, die die Produktion von α -TNF involvieren, Entzündungsbeschwerden, wie Asthma, chronische obstruktive Broncho-

pneumopathie (COPD), postischämische Läsionen, pulmonale Hypertension, kongestive Herzinsuffizienz, akutes Atemnotsyndrom und chronische Entzündungskrankheiten des Darms (IBD), z.B. Crohn-Erkrankung und Colitis ulcerosa.

32. Verbindung nach Anspruch 31 zur Verwendung als medizinisches Produkt zur Behandlung von Entzündungsbeschwerden, umfassend chronische obstruktive Bronchopneumopathie, Asthma und chronische Entzündungskrankheiten des Darms (IBD), z.B. Crohn-Krankheit und Colitis ulcerosa.

33. Verbindung nach Anspruch 32 zur Verwendung als medizinisches Produkt zur Behandlung von Entzündungsbeschwerden, die chronische obstruktive Bronchopneumopathie und Asthma umfassen.

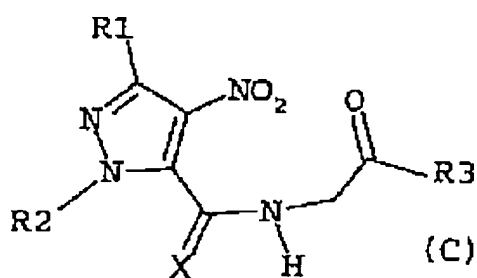
34. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Herstellung eines medizinischen Produktes zur Behandlung von Beschwerden, einschließlich Krebs, erworbenem Immundefektsyndrom, Fibrose, übermäßiger Narbenbildung, einschließlich übermäßiger dermaler Narbenbildung, z.B. normale oder abnormale Narbenbildung nach Verwundung oder Operation, Osteoarthritis, Osteoporose, multipler Sklerose, Angst, Depression, atopischer Dermatitis, rheumatoider Arthritis, septischem Schock, Immunkrankheiten, einschließlich systemischem Lupus erythematodes, Psoriasis, Transplantatabstossung und allergischer Rhinitis, wie auch Krankheiten, die die Produktion von α -TNF involvieren, Entzündungsbeschwerden, wie Asthma, chronischer obstruktiver Bronchopneumopathie (COPD), postischämischer Läsionen, pulmonaler Hypertension, kongestiver Herzinsuffizienz, akutem Atemnotsyndrom und chronischer Entzündungskrankheiten des Darms (IBD), z.B. Crohn-Krankheit und Colitis ulcerosa.

35. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Herstellung eines medizinischen Produkts zur Behandlung von Beschwerden, umfassend chronische obstruktive Bronchopneumopathie, Asthma und chronische Entzündungskrankheiten des Darms (IBD), z.B. Crohn-Krankheit und Colitis ulcerosa.

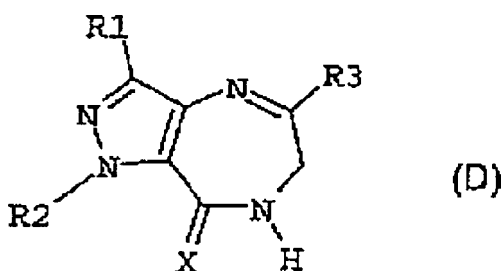
36. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 28 zur Herstellung eines medizinischen Produkts zur Behandlung von Beschwerden, die chronische obstruktive Bronchopneumopathie und Asthma umfassen.

37. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 28, umfassend die folgenden Stufen:

- 1) wenn in Formel I X O oder S ist, W N ist und die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5, die durch $\overline{\hspace{1cm}}$ symbolisiert ist, eine Doppelbindung ist;
- die Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (C)



wobei R1, R2, R3 und X die oben gegebene Bedeutung haben, unter Erhalt eines Synthese-Zwischenproduktes oder einer Endverbindung der allgemeinen Formel D



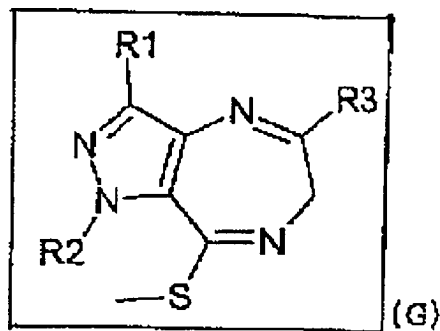
wobei R1, R2, R3 und X die oben gegebenen Bedeutungen haben;

- 2) wenn in Formel I X S ist, W N ist und die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5, die durch $\overline{\hspace{1cm}}$ symbolisiert wird, eine Doppelbindung ist:

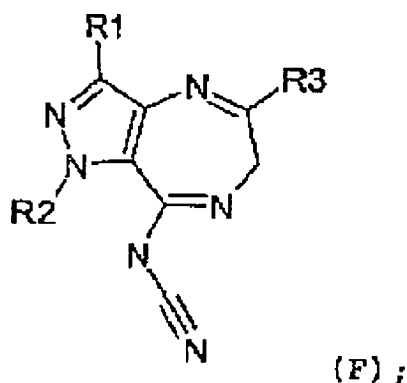
– Thionierung einer Verbindung der allgemeinen Formel (D), wobei R1, R2 und R3 die oben gegebene Bedeutung haben, und X O ist, unter Erhalt einer Verbindung der Formel I, in der die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoffatom in Position 5 eine Doppelbindung ist, W N ist und X Schwefel ist;

3) wenn in Formel I X N-CN ist, W N ist und die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5, die durch $\overline{\hspace{1cm}}$ symbolisiert ist, eine Doppelbindung ist;

– die Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (G)

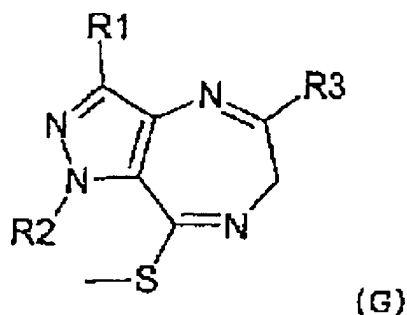


wobei R1, R2 und R3 die oben gegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel H_2N-CN unter Erhalt einer Verbindung der folgenden allgemeinen Formel (F):



4) wenn in Formel I X N- R_B ist, W N ist und die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5, die durch $\overline{\hspace{1cm}}$ symbolisiert wird, eine Doppelbindung ist:

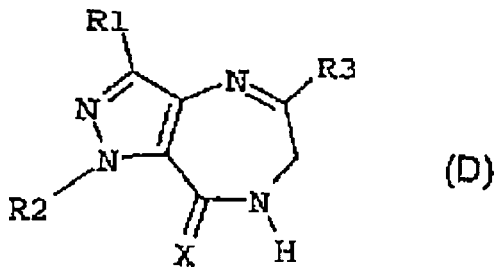
– die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel (G)



worin R1, R2 und R3 wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel H_2N-R_B , wobei R_B wie oben definiert ist, unter Erhalt einer Verbindung der Formel I, in der die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoffatom in Position 5 eine Doppelbindung ist, W N ist und X N-R ist;

5) wenn in Formel I W NH ist und die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5 eine Einfachbindung ist:

– die Reaktion einer Verbindung der allgemeinen Formel (D)



wobei R1, R2, R3 und X wie oben definiert sind, mit einem Reduktionsmittel unter Erhalt einer Verbindung der Formel I, in der W NH ist und die Bindung zwischen W und dem Kohlenstoff in Position 5 eine Einfachbindung ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen