



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
21	488565	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	14-2-80	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

30 PRIORIDADES:	31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
	29 06 401,5	20-2-79	Rep. Fed. Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	E07D 487/04; A61K 31/55	

64 TITULO DE LA INVENCION
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 8-ARIL-5,6,7,8-TETRAHIDROPIRAZOLO (3,4-b) (1,5) DIAZEPIN-1H, 4H-5,7-DIONAS"

71 SOLICITANTE (S)
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 79/F 034)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
D-6230 Frankfurt am Main 80, República Federal Alemana

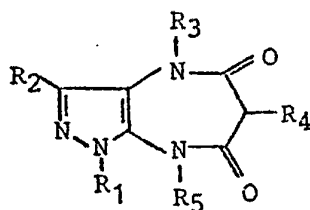
72 INVENTOR (ES)
Dr. Gerhard Rackur y Dr. Irmgard Hoffmann

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.- 73.267)

MCG.

La invención se refiere a 8-aryl-5,6,7,8-tetrahi
dropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dionas de la fór-
mula



(I)

5 en donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan
átomos de hidrógeno, grupos alcohilo con 1 - 6 átomos de
10 carbono, pudiendo ser también uno de los radicales R_1 y R_2
en cada caso un grupo bencilo o fenilo,

R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo con
1 - 6 átomos de carbono, que está eventualmente sustituido
15 con un grupo alcoxi con 1 - 6 átomos de carbono o un gru-
po dialcohilamino con 2 - 12 átomos de carbono o un grupo
cicloalcohilo con 3 - 6 átomos de carbono, o significa un
grupo alquenilo o alquinilo con 2 - 6 átomos de carbono, un
grupo cicloalcohilo con 3 - 6 átomos de carbono, o un gru-
20 po carbalcoxi con 2 - 6 átomos de carbono,

R_4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo con 1 - 6
átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo hidroxi, un
grupo alcoxi con 1 - 6 átomos de carbono, un grupo carbal-
coxi con 2 - 6 átomos de carbono, un grupo acilo con 2 - 6
25 átomos de carbono, un grupo amino, un grupo alcohilamino con

1 - 7 átomos de carbono o un grupo dialcoholamino con 2 - 12 átomos de carbono o un grupo carbamilo, que lleva un grupo amino, un grupo alcoholamino con 1 - 6 átomos de carbono o un grupo dialcoholamino con 2 - 12 átomos de carbono,

5 R_5 puede ser un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido una ó dos veces con metilo, Cl, Br, F, nitro, ciano y/o trifluorometilo o un grupo 2-piridilo.

10 La invención incluye especialmente compuestos en donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes y significan hidrógeno, o un grupo metilo, etilo, iso-propilo, n-butilo y R_1 puede ser un radical fenilo o bencilo.

15 Para el radical R_3 entran en consideración especialmente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, etilo, propenilo, propinilo, ciclopropilmetilo, una agrupación metoximetileno o un grupo etoximetileno.

En el caso del radical R_4 se trata preferentemente de hidrógeno, de un grupo metilo, etilo, iso-propilo o n-butilo o de un grupo hidroxilo o alcoxi con 1 - 4 átomos de carbono o de un grupo carbalcoxi con 2 - 4 átomos de carbono.

20 Para R_5 entran en consideración especialmente grupos orto-clorofenilo, meta-clorofenilo, para-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, así como los correspondientes derivados fluorados.

3 Poseen propiedades especialmente favorables los compuestos de la fórmula I en los que R_1 significa metilo, etilo o fenilo, R_2 es un radical metilo, R_3 es hidrógeno,

25

08119

metilo, étilo, ciclopropilmetilo o propinilo, R_4 significa hidrógeno y R_5 es un radical fenilo o un radical orto-clorofenilo o meta-clorofenilo.

Compuestos conformes a la invención son por ejemplo:

5 1-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)-(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,4-dimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-etil-1-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)-
10 (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-alil-1-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-metil-4-(2-propinil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-ciclopropilmetil-1-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-metil-4-(2-dimetilaminoetil)-8-fenil-
15 -5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-(2-diethylaminoetil)-1-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-(2,2,2-trifluoroetil)-1-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)-diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-metil-4-(2-metil-sulfoniletil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)-
20 diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3-dimetil-4-etil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-alil-1,3-dimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)-
25 (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3-dimetil-4-(2-propinil)-

- 5 -8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)-diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3-dimetil-4-(dimetilaminoetil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-(2-dietilaminoetil)-1,3-dimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3-dimetil-4-(2,2,2-trifluoroetil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 2,3-dimetil-4-(2-metilsulfoniletil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,4-dietil-3-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-alil-1-etil-3-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-etil-3-metil-4-(2-propinil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-ciclopropilmetil-1-etil-3-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-etil-3-metil-4-(2-dimetilaminoetil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-etil-4-(2-dietilaminoetil)-3-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetil)-3-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-etil-3-metil-4-(2-metilsulfoniletil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 3-metil-4-etil-1,8-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-alil-3-metil-1,8-difenil-5,6,7,8-

-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 3-
-metil-1,8-difenil-4-(2-propinil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo-
(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-ciclopropilmetil-3-
-metil-1,8-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)-
5 diazepin-1H,4H-5,7-diona, 3-metil-4-(2-dimetilaminoetil)-
-1,8-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo-1H,4H-5,7-diona, 4-
-(2-dietilaminoetil)-3-metil-1,8-difenil-5,6,7,8-tetrahidro-
pirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-(2,2,2-tri-
fluoroetil)-3-metil-1,8-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo-
10 (3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 3-metil-4-(2-metilsul-
foniletel)-1,8-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)-
(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-bencil-4-etil-3-metil-8-
-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-
-5,7-diona, 1-bencil-3-metil-8-fenil-4-(2-propinil)-5,6,7,8-
15 -tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-
-alil-1-bencil-3-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo-
(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-bencil-4-ciclopro-
pilmetil-3-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)-
(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-bencil-3-metil-4-(2-dime-
20 tilaminoetil)-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)-
diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-bencil-4-(2-dietilaminoetil)-3-
-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diaze-
pin-1H,4H-5,7-diona, 1-bencil-4-(2,2,2-trifluoroetil)-3-me-
til-8-fenil-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-
25 -5,7-diona, 1-bencil-3-metil-4-(2-metilsulfoniletel)-8-fe-

- nil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-
-5,7-diona, 1,3,4,6-tetrametil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-
pirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3,6-trimetil-
-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,-
5 4H-5,7-diona, 1,3-dimetil-6-hidroxi-8-fenil-5,6,7,8-tetra-
hidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3-dime-
til-6-oxidimetilcarbamoil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazo-
lo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 6-hidroxi-1,3,4-tri-
metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diaze-
10 pin-1H,4H-5,7-diona, 1,3,4-trimetil-6-oxidimetilcarbamoil-
-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-
-1H,4H-5,7-diona, 6-hidroxi-1-etil-3-metil-8-fenil-5,6,7,8-
-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-
-etil-6-hidroxi-3,4-dimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropira-
15 zolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-etil-3-metil-6-
-oxidimetilcarbamoil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)-
(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-etil-3,4-dimetil-6-oxidime-
tilcarbamoil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)-
diazepin-1H,4H-5,7-diona, 6-hidroxi-3-metil-1,8-difenil-
20 -5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-
-diona, 6-hidroxi-3,4-dimetil-1,8-difenil-5,6,7,8-tetrahi-
dropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 3-metil-6-
-oxidimetilcarbamoil-1,8-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirazo-
lo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 3,4-dimetil-6-oxi-
25 dimetilcarbamoil-1,8-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo-

08119

(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-bencil-3,6-dimetil-
-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,-
4H-5,7-diona, 1-bencil-3,4,6-trimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetra-
hidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-bencil-
5 -6-hidroxi-3-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)-
(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-bencil-6-hidroxi-3,4-dime-
til-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-
-1H,4H-5,7-diona, 1-bencil-3-metil-6-oxidimetilcarbamoil-8-
-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-
10 -5,7-diona, 1-bencil-3,4-dimetil-6-oxidimetilcarbamoil-8-fe-
nil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-
-5,7-diona, 1-metil-8-(2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropi-
razolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,4-dimetil-8-
-(2,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)-
15 diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-metil-4-alil-8-(2-piridil)-5,6,-
7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona,
1-metil-4-(2-propinil)-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-
-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-
-metil-4-ciclopropilmetil-8-(orto-tolil)-5,6,7,8-tetrahidro-
20 pirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-metil-4-(2-
-dimetilaminoetil)-8-(3-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropira-
zolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-metil-4-(2-die-
tilaminoetil)-8-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazo-
lo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-metil-4-(2,2,2-
25 -trifluoroetil)-8-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo-

- (3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-metil-4-(2-metilsulfoniletil)-8-(para-tolil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)-(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3-dimetil-8-(orto-tolil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3,4-trimetil-8-(3-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-alil-1,3-dimetil-8-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3-dimetil-4-(2-propinil)-8-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)-(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3-dimetil-4-ciclopropilmetil-8-(para-tolil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3-dimetil-4-(2-dimetilaminoetil)-8-(2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3-dimetil-4-(2-diethylaminoetil)-8-(2,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3-dimetil-4-(2,2,2-trifluoroetil)-8-(2-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3-dimetil-4-(2-metilsulfoniletil)-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-etil-3,4-dimetil-8-(2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-alil-1-etil-3-metil-8-(2,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-etil-3-metil-4-(2-propinil)-8-(2-piridil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-

08119

- ciclopropilmetil-1-etil-3-metil-8-(2-trifluorometilfenil)-
-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-
-diona, 1-etil-3-metil-4-(2-dimetilaminoetil)-8-(orto-to-
lil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-
5 -5,7-diona, 1-etil-3-metil-4-(2-metilsulfoniletil)-8-(4-
-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-
-1H,4H-5,7-diona, 1-fenil-3,4-dimetil-8-(meta-tolil)-5,6,7,8-
-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-
-alil-3-metil-1-fenil-8-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahi-
10 -dropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 3-metil-1-
-fenil-4-(2-propinil)-8-(3-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropi-
-razolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-ciclopropil-
-metil-3-metil-1-fenil-8-(2-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-
-pirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 3-metil-4-(2-
15 -dimetilaminoetil)-1-fenil-8-(2-piridil)-5,6,7,8-tetrahidro-
-pirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-(2-dietil-
-aminoetil)-3-metil-1-fenil-8-(2-clorofenil)-5,6,7,8-tetra-
-hidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-(2,2,2-
-trifluoroetil)-3-metil-1-fenil-8-(orto-tolil)-5,6,7,8-te-
20 -trahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 3-me-
-til-1-fenil-4-(2-metilsulfoniletil)-8-(2,4-diclorofenil)-
-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-
-diona, 1-bencil-3,4-dimetil-8-(2-clorofenil)-5,6,7,8-tetra-
-hidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 4-alil-
25 -1-bencil-3-metil-8-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-

- pirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-bencil-3-metil-4-(2-propinil)-8-(orto-tolil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-bencil-4-ciclopropilmetil-3-metil-8-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-bencil-3-metil-4-(2-dimetilaminoetil)-8-(3-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-bencil-3-metil-4-(2-dietilaminoetil)-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-bencil-3-metil-4-(2,2,2-trifluoroetil)-8-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-bencil-3-metil-4-(2-metilsulfoniletil)-8-(2-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3,6-trimetil-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3,4,6-tetrametil-8-(orto-tolil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3-dimetil-6-hidroxi-8-(2,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3,4-trimetil-6-hidroxi-8-(2-piridil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3-dimetil-6-oxidimetilcarbamoil-8-(2-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1,3,4-trimetil-6-oxidimetilcarbamoil-8-(meta-tolil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-etil-3-metil-6-hi-

08119

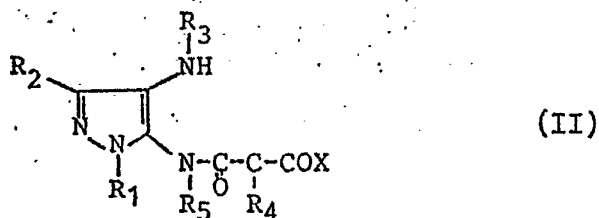
- droxi-8-(2,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)-
 (1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-etil-3,4-dimetil-6-hidroxi-
 -8-(2-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)-dia
 zepin-1H,4H-5,7-diona, 1-etil-3-metil-6-oxidimetilcarbamoil-
 5 -8-(2-piridil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)-diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-etil-3,4-dimetil-6-oxidimetilcarbamoil-8-(3-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5) diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-etil-3,6-dimetil-8-(4-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-etil-3,4,6-trimetil-8-(meta-tolil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 3,6-dimetil-1-fenil-8-(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 3,4,6-trimetil-1-fenil-8-(2-trifluorometilfenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 3-metil-1-fenil-6-hidroxi-8-(2-cianofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)-diazepin-1H,4H-5,7-diona, 3,4-dimetil-1-fenil-6-oxidimetilcarbamoil-8-(2-bromofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 3,4-dimetil-1-fenil-6-hidroxi-8-(3-bromofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)-diazepin-1H,4H-5,7-diona, 3-metil-1-fenil-6-oxidimetilcarbamoil-8-(4-bromofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-bencil-3,6-dimetil-8-(2-piridil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona, 1-bencil-3,4,6-trimetil-8-(orto-tolil)-

-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-
 -diona, 1-bencil-6-hidroxi-3-metil-8-(2-trifluorometil)-
 -5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-
 -diona, 1-bencil-6-hidroxi-3,4-dimetil-8-(2,4-diclorofenil)-
 5 -5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-
 -diona, 1-bencil-3-metil-6-oxidimetilcarbamoil-8-(2-ciano-
 fenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-
 -5,7-diona, 1-bencil-3,4-dimetil-6-oxidimetilcarbamoil-8-
 -(3,4-diclorofenil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)-
 10 diazepin-1H,4H-5,7-diona.

Objeto de la invención son además de ello procedi-
 mientos para la preparación de estos compuestos, así como
 preparados farmacéuticos de estos compuestos, y su utili-
 zación en calidad de medicamentos.

15 La preparación puede efectuarse de manera conocida
 en sí

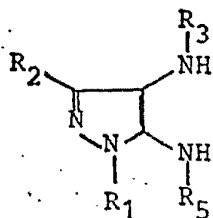
a) ciclizando para formar el anillo de siete miembros un
 compuesto de la fórmula



25 en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados indi-
 cados anteriormente y X significa un grupo hidroxilo, un gru-

po mercapto, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo
alcoholmercapto, un grupo amino, un grupo alcoholamino, un
grupo dialcoholamino, un grupo benzoiloxi, un grupo arilo-
xi, un grupo aciloxi o el grupo N_3 ; o

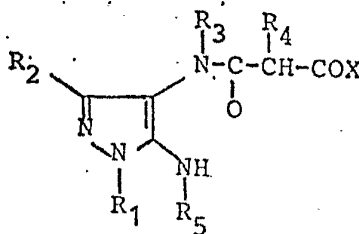
- 5 b) condensado para formar el anillo de siete miembros un
compuesto de la fórmula



(III)

10 en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_5 tienen los significados indicados
anteriormente, con un derivado activado de ácido malónico,
15 por ejemplo, dihalogenuro de ácido malónico, éster de ácido
malónico, subóxido carbónico, ácido meldrómico o con ácido
malónico propiamente dicho; o

- 20 c) ciclizando para formar el anillo de siete miembros un
compuesto de la fórmula



(IV)

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados indicados anteriormente y para X entran en consideración los grupos indicados en a), con los modos de procedimientos descritos en a), y sustituyendo eventualmente en los compuestos obtenidos, en los que uno ó ambos de los radicales R_3 y R_4 son hidrógeno, de manera conocida en sí, estas posiciones simultánea o sucesivamente por alcoholación o acilación.

El modo de procedimiento a) puede realizarse con o sin disolventes por calentamiento a 50-250°C, eventualmente con adición de un agente de condensación habitual para tales reacciones. Como disolventes entran en consideración, por ejemplo: alcoholes alifáticos (metanol, etanol), dioxano, dimetilformamida, benceno, tolueno, ácido clorhídrico acuoso o alcohólico, ácido acético glacial, ácido polifosfórico, H_2SO_4 , constituyendo los tres últimos compuestos agentes de condensación que pueden emplearse también en los mencionados disolventes. Como agentes de condensación entran en consideración por lo demás también alcoholatos metálicos, especialmente de metales alcalinos, amidas de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos (NaH), ácidos fuertes tales como ácido trifluoroacético, ácido para-toluenosulfónico, pero también agentes deshidratantes tales como dicitclohexilcarbodiimida etc.. En el caso de los átomos de halógeno, que entran en consideración en el modo de procedimiento a), se trata preferentemente de Cl,

Br, o también del grupo N_3 similar a un halógeno. Si X es un grupo alcoxi, un grupo alcoholmercapto, un grupo alcohilamino o un grupo dialcoholamino, se trata por lo general de los que tienen radicales alcoholo con 1 hasta 6 átomos de carbono. Si X significa un grupo aciloxi, se trata preferentemente de un grupo acilo alifático de 2 hasta 6 átomos de carbono. En el caso de un grupo ariloxi se trata preferentemente de un grupo fenoxi.

El modo de procedimiento b) está caracterizado por que se hace reaccionar a temperatura ambiente o ventajosamente a la temperatura de ebullición del correspondiente disolvente el derivado activado de ácido malónico con utilización de un disolvente inerte adecuado tal como, por ejemplo, benceno, tolueno, xileno, éter, tetrahidrofurano, dioxano o dimetilformamida. En algunos casos también la adición de una base orgánica terciaria tal como por ejemplo piridina, trietilamina etc., se manifiesta como favorable para el desarrollo de la reacción. La reacción con ácido malónico se efectúa de la mejor manera con utilización de ácidos fuertes tales como por ejemplo HCl, H_2SO_4 , ácido trifluoroacético, ácido polifosfórico, etc..

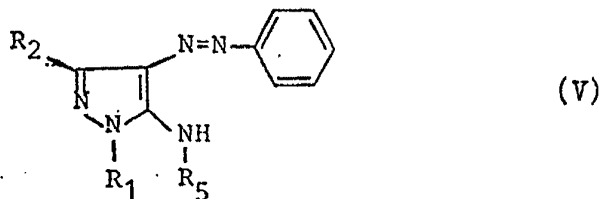
El modo de procedimiento c) está caracterizado por que la ciclización para la formación del anillo de siete miembros se efectúa en las mismas condiciones que para el modo de procedimiento a).

Los radicales R_3 y R_4 pueden ser introducidos también posteriormente por alcoholación o acilación según métodos conocidos. Por ejemplo, compuestos de la fórmula I, en los que R_3 y R_4 son átomos de hidrógeno, pueden ser transformados con aceptadores de protones tales como por ejemplo hidruro de sodio, amida de sodio, butilato terciario de potasio o sodio finamente dividido en un disolvente inerte en una mono-sal de metal alcalino, que puede ser alcoholada o acilada luego de manera conocida en sí. Como agentes alcoholantes entran en consideración, por ejemplo, halogenuros de alcoholo de la fórmula $RHal$ o ésteres de la fórmula $ArSO_2OR$ y $SO_2(OR)_2$, siendo Hal un átomo de halógeno (especialmente Cl, Br, I) y siendo Ar un radical aromático tal como, por ejemplo, fenilo o un radical fenilo sustituido con uno o varios radicales alcoholo inferiores. En el caso de R se trata en cada caso de los grupos expuestos en R_3 (con excepción de H). La acilación puede efectuarse en las mismas condiciones. Como agentes de acilación entran en consideración por ejemplo: cetenas así como halogenuros de ácidos, anhídridos de ácidos, o ésteres de ácidos carboxílicos alifáticos con 2 hasta 6 átomos de carbono o de halogenuros de semiésteres de ácido carbónico con 1 hasta 6 átomos de carbono.

Los materiales de partida empleados para los modos de procedimiento a), b) y c) pueden obtenerse, por ejemplo, de los modos siguientes:

08119

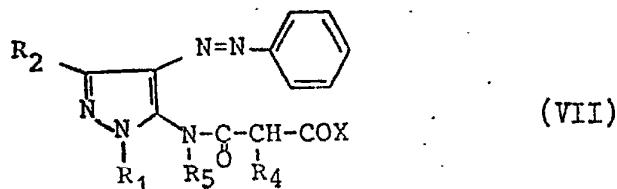
a) se hace reaccionar un compuesto de la fórmula



donde R_1 , R_2 y R_5 tienen los significados indicados anteriormente, con un compuesto de la fórmula



15 en donde R_4 y X tienen los significados indicados anteriormente e Y significa un átomo de cloro o de bromo, un grupo azido (N_3) o un grupo alcohiloxi o ariloxi, en un disolvente inerte tal como dioxano, tetrahidrofurano, cloroformo, benceno o tolueno a temperaturas comprendidas entre 0 y 200 $^{\circ}\text{C}$. con o sin adición de un aceptador de ácidos para formar un compuesto de la fórmula

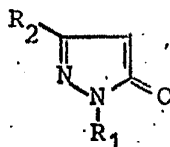


25 En este compuesto se desdobra luego por reducción

5 el grupo azo formándose el compuesto amínico de la fórmula II, donde R_3 significa hidrógeno. El radical R_3 puede ser introducido luego, por ejemplo, por alcoholación o acilación según los procedimientos conocidos. El desdoblamiento por reducción del grupo azo puede efectuarse por hidrogenación catalítica (con Pd, Pt, níquel Raney en alcoholes, dioxano, tetrahidrofurano a 0-60°C y a 1 - 50 atmósferas de presión de H_2) o por reducción química, por ejemplo, con ditionito de sodio en solución acuosa o alcohólica, con 10 $SnCl_2$ en HCl o con zinc en ácido acético glacial o solución acuosa neutra, ácida o alcalina.

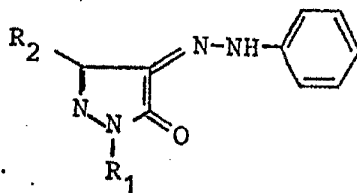
Los materiales de partida de la fórmula V pueden obtenerse del modo descrito por F.A.Amer, A.H. Harhash y M.L. Awad (Z. Naturforsch. 33b, 660 - 662 (1978)) o se pueden sintetizar tal como sigue:

15 Se hace reaccionar una pirazolona de la fórmula



(VIII)

20 con cloruro de bencenodiazonio en ácido acético glacial a 0 - 5°C para formar fenilhidrazona de la fórmula



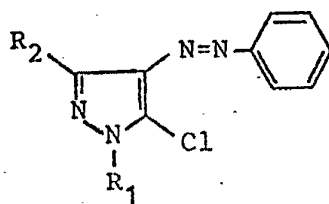
(IX)

25

08119

que puede luego ser clorado en POCl_3 hirviendo en posición 5 para formar el 4-bencenoazo-5-cloropirazol de la fórmula

5



(X)

10.

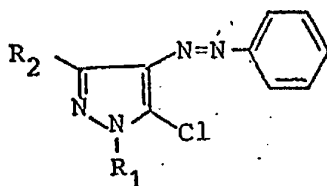
A continuación el radical cloro es intercambiado por una anilina o piridina, correspondientemente sustituida, a $100 - 160^\circ\text{C}$ con o sin disolvente, con lo que se forma el compuesto de la fórmula V.

15

Se pueden obtener compuestos de la fórmula general II, además de ello, también del modo siguiente:

Se hace reaccionar un compuesto de la fórmula X

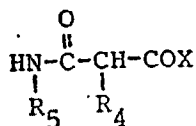
20



(su síntesis, véase más arriba)

con un compuesto de la fórmula

25



(XI)

en donde R_4 y R_5 tienen los significados indicados y para X entran en consideración los radicales indicados con excepción de halógeno, NH_2 , alcoholamino y azido (N_3), para formar un compuesto de la fórmula VII. En tal caso se trabaja por lo general en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida con adición de un aceptador de protones tal como NaH, amida de sodio, o sodio finamente dividido. Las temperaturas de la reacción oscilan entre 0 y 150°C.

Pueden obtenerse compuestos de la fórmula II, en los que X es halógeno; por ejemplo, a partir de compuestos de la fórmula II, en los que X es OH, por reacción con agentes de halogenación tales como cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo a temperaturas comprendidas entre 0 y 100°C en disolventes inertes tales como benceno, tolueno, dioxano o tetrahidrofurano. Los ácidos carboxílicos de la fórmula II (X = OH) se pueden obtener también, por ejemplo, a partir del correspondiente éster (X = alcoholoxi, ariloxi o benciloxi), transformando éste en el ácido en condiciones suaves, por ejemplo, por hidrogenación (en el caso de que X = benciloxi) o por hidrólisis muy suave (en el caso de que X = radical ariloxi o radical alcoholoxi ramificado tal como ter-butoxi). Se pueden obtener también compuestos de la fórmula II, en los que X es un grupo aciloxi, a partir de los correspondientes halogenuros, por reacción

con las correspondientes sales metálicas de ácidos carboxílicos, por ejemplo, con acetato de sodio ó benzoato de plata en disolventes inertes tales como acetona, dioxano o éteres a temperaturas comprendidas entre -20 y 100°C .

5 Compuestos de la fórmula II, en los que X es un grupo azido, se pueden obtener, por ejemplo, a partir de los correspondientes halogenuros por reacción con azidas de metales alcalinos en disolventes inertes tales como acetona, dioxano, dimetilsulfóxido a temperaturas comprendidas entre 10 0 y 100°C , o a partir de ésteres (X = O-alcohilo ó O-arilo) por reacción con hidrazina, eventualmente en un disolvente inerte tal como etanol, dioxano, tetrahidrofurano a 0 hasta 15 100°C y subsiguiente reacción de la hidrazida con ácido nitroso o gases nitrosos en disolventes inertes tales como alcoholes, dioxano, dimetilformamida, a temperaturas comprendidas entre 0 y 50°C .

Las sustancias de partida de la fórmula XI pueden ser preparadas tal como sigue:

20 Una amina $\text{R}_5\text{-NH}_2$, en donde R_5 tiene el significado mencionado anteriormente, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula VI, en donde R_4 y X tienen los significados mencionados anteriormente (exceptuados halógeno, NH_2 , alcoholamino y azido en el caso de X) e Y significa un átomo de cloro o bromo, un grupo azido o un grupo alcoholoxi o 25 ariloxi, en un disolvente inerte tal como dioxano, tetrahi-

drofurano, cloroformo, acetona o también en un exceso del compuesto VI a temperaturas comprendidas entre 0 y 200°C. En tal caso se puede proceder, por ejemplo, análogamente a Chem. Ber. 17, 739 y siguientes (1884) o J. Indian Chem. Soc. 37, 591-593 (1960).

b) En el compuesto de la fórmula general V se desdobla por reducción el grupo azo en las condiciones indicadas anteriormente para formar un compuesto de la fórmula general III, en donde R₃ significa hidrógeno. La introducción del radical R₃ puede efectuarse en el caso de un grupo alcohol análogamente a los datos que aparecen en Chem. Ber. 34, 4204 (1902) y 37, 552 (1904) por cierre de anillo con ácido fórmico para formar el pirazoloimidazol, por alcoholación en el átomo de nitrógeno de imidazol por medio de yoduro de alcoholo y subsiguiente apertura del anillo de imidazol con un álcali. En el caso de una acilación se puede hacer reaccionar la diamina III en condiciones suaves, por ejemplo, con halogenuros, anhídridos o ésteres de ácidos carboxílicos, reaccionando selectivamente el grupo amino primario. La reacción se efectúa preferentemente en disolventes inertes tales como éter, dioxano, tetrahydrofurano, cloroformo con o sin adición de un aceptador de protones, a 0 hasta 100°C.

c) Compuestos de la fórmula general IV pueden ob-

tenerse por reacción de compuestos de la fórmula general III con compuestos de la fórmula general VI, reaccionando selectivamente el grupo amino en posición 4 del anillo de pirazol. La reacción puede efectuarse en un disolvente inerte tal como, por ejemplo benceno, tolueno, dioxano, tetrahydrofurano, cloroformo con o sin adición de un aceptador de ácidos entre 0 y 150°C.

Los compuestos conformes a la invención son adecuados para la preparación de medicamentos. Los medicamentos pueden contener uno o varios de los compuestos conformes a la invención o también mezclas de los mismos con otras sustancias farmacéuticamente activas. Para la preparación de los medicamentos pueden emplearse los excipientes y las sustancias auxiliares farmacéuticas habituales y procedimientos galénicos conocidos en sí. Los medicamentos pueden utilizarse por vía enteral, parenteral, oral o perlingual. Por ejemplo, la administración puede efectuarse en forma de tabletas, cápsulas, píldoras, grageas, supositorios, jaleas, cremas, polvos, líquidos, polvos para espolvorear o aerosoles. Como líquidos entran en consideración, por ejemplo: soluciones o suspensiones oleosas o acuosas, emulsiones, soluciones o suspensiones acuosas inyectables.

Los compuestos conformes a la invención poseen excelentes propiedades ansiolíticas. Como indicaciones entran en consideración, por lo tanto, el insomnio, la excitación

y el desarreglo vegetativo.

Los preparados farmacéuticos contienen por lo general entre 1 hasta 10% del o de los componente(s) activo(s) conforme(s) a la invención.

5 El efecto ansiolítico está acompañado por una sedación muy pequeña y buena compatibilidad ($DL_{50} \gg 1.200$ mg/kg por vía oral a ratones). Esto se desprende de investigaciones en las que se midió la influencia de los compuestos conformes a la invención sobre la actividad motriz, la narcosis con hexobarbital y la convulsión por cardiazol en ratones. Además de ello se utilizaron asimismo el ensayo de domesticación de hamsters así como el ensayo de ansiolisis según Geller sobre ratas.

10

La dosis más baja, ya eficaz, asciende a 5 mg/kg por vía oral, a 2,5 mg/kg por vía sublingual, a 1 mg/kg por vía intravenosa. Por lo general, se administran a un adulto por día 5 hasta 50 mg/kg por vía oral, 2,5 hasta 25 mg/kg por vía sublingual ó 1 hasta 10 mg/kg por vía intravenosa.

15

Por consiguiente, a un adulto pueden recomendarse 3 veces al día 1 hasta 3 tabletas con un contenido de 10 hasta 100 mg de sustancia activa o en el caso de inyección intravenosa 1 hasta 3 veces al día una ampolla de 2 hasta 4 ml de contenido con 0,5 hasta 5 mg de sustancia.

20

Ejemplo 1:

25

10129
(MLF)

1-etil-3-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo-
(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona

a) 4-amino-5-anilino-1-etil-3-metilpirazol

5 30,5 g (0,1 moles) de 5-anilino-4-bencenoazo-1-
-etil-3-metilpirazol son hidrogenados en 250 ml de etanol
con 60 g de níquel Raney a temperatura ambiente y presión
normal. Después de terminar la absorción de hidrógeno, se
10 filtra con succión del catalizador y la solución de reacción
se concentra por evaporación en vacío. El residuo se mezcla
con éter de petróleo y el precipitado se filtra con succión.
La recristalización en cloroformo proporciona el producto
analíticamente puro.

b) 5-anilino-4- α -carboetoxiacetilamino-1-etil-3-metilpi-
razol

15 2,2 g de 4-amino-5-anilino-1-etil-3-metilpirazol
(0,01 moles) se disolvieron en 20 ml de tolueno, y se aña-
dió gota a gota lentamente a temperatura ambiente 1 ml de
cloruro de éster monoetilico de ácido malónico (0,012 mo-
20 les) y se agitó posteriormente durante una hora a tempera-
tura ambiente. El tolueno se eliminó en vacío, el residuo
se recogió en cloroformo, se agitó con solución de Na_2CO_3
enfriada con hielo se lavó con agua y se secó con Na_2SO_4 .
Después de evaporar el disolvente, quedó un aceite de color
amarillento, que no cristalizaba.

c) 1-etil-3-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)
(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona

3,3 g de 5-anilino-4- α -carboetoxiacetilamino-1-
-etil-3-metilpirazol (0,01 moles), disueltos en 100 ml de
5 etanol, se mezclan con 15 ml de una solución 1 molar de me-
tanolato de sodio y se agitan durante 8 horas a temperatu-
ra ambiente. A continuación se neutraliza con HCl, se con-
centra por evaporación en vacío, el residuo se mezcla agi-
tando con éter y se filtra con succión. La recristalización
10 en isopropanol proporciona el producto analíticamente puro.
P.f.: 196 - 197°C.

Ejemplo 2:

1-etil-3,4-dimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)-
(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona

15 2,84 g de 1-etil-3-metil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahi-
dropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona (0,01 moles)
se disuelven en 35 ml de dimetilformamida (DMF) y se añaden
0,57 g de NaH al 80 % (0,01 moles) a temperatura ambiente
bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante una
20 hora, el disolvente se elimina en vacío, el residuo se re-
coge en cloroformo, se lava con agua y se seca con Na₂SO₄.
El cloroformo se concentra por evaporación y se recristali-
za el producto en isopropanol/agua.

P.f. : 125 - 126°C

25

08119

Ejemplo 3:

1,3-dimetil-8-fenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)-
diazepin-1H,4H-5,7-diona.

5 Con enfriamiento por hielo se añade gota a gota lentamente a una solución de 280 mg de subóxido de carbono (obtención véase H. Staudinger, S. Bereza, Ber. 41, 4461 (1908)) (0,04 moles) en 70 ml de éter una solución de 500 mg de 4-amino-5-anilino-1,3-dimetilpirazol (0,004 moles). A continuación se sigue agitando durante una hora a 0°C y el precipitado se filtra con succión. La recristalización en isopropanol proporciona el producto.

10 P.f.: 249°C.

Ejemplo 4:

15 3-metil-1,8-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)-diazepin-1H,4H-5,7-diona.

a) 4-bencenoazo-5-(N- α -metoxicarbonilacetil-anilino)-3-metil-1-fenilpirazol.

20 1) A una solución de 19,3 g (0,1 moles) de monoanilida de éster metílico de ácido malónico en 100 ml de DMF bajo atmósfera de nitrógeno se añaden a temperatura ambiente 2,4 g de NaH (0,1 moles) y se agita posteriormente durante 30 minutos. Luego, con enfriamiento se añade gota a gota lentamente una solución de 30 g (0,1 moles) de 4-bencenoazo-5-cloro-3-metil-1-fenilpirazol en 50 ml de DMF y se
25 calienta durante una hora a 50°C. Se añaden 10 ml de etanol

y 5 ml de ácido acético glacial y se concentra la solución por evaporación en vacío. El residuo se recoge en cloroformo, se lava con agua, se seca con Na_2SO_4 y se concentra por evaporación. La recristalización en éter de petróleo proporciona cristales de color amarillo del p.f.: 158 - 159 °C.

5

2) 3,5 g (0,01 moles) de 5-anilino-4-bencenoazo-3-metil-1-fenilpirazol se hacen reaccionar con 1,36 ml (0,012 moles) de cloruro de éster monometílico de ácido malónico en 50 ml de benceno hirviendo, hasta que está terminado el desprendimiento de HCl. Luego se elimina el benceno en vacío, se recoge el residuo en CHCl_3 , se lava con solución fría de NaHCO_3 y agua, se seca y se concentra por evaporación. La recristalización en éter de petróleo proporciona cristales de color amarillo idénticos al compuesto descrito en 4 a)₁.

10

15

b) 4-amino-5-(N- α -metoxicarbonilacetil-anilino)-3-metil-1-fenilpirazol

4,5 g (0,01 moles) de 4-bencenoazo-5-(N- α -metoxicarbonilacetil-anilino)-3-metil-1-fenilpirazol, disueltos en 100 ml de etanol, se hidrogenan con 10 g de níquel Raney a temperatura ambiente y una atmósfera a presión de hidrógeno. Después de terminar la absorción de hidrógeno, se filtra con succión del catalizador y la solución de reacción se concentra por evaporación en vacío. Como residuo queda un aceite incoloro, que no se puede cristalizar.

20

25

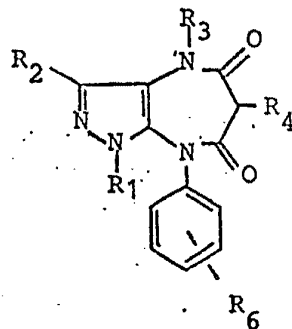
08119


c) 3-metil-1,8-difenil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)-(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-diona

3,6 g (0,01 moles) del aceite obtenido según el modo de procedimiento 4b) se disuelven en 100 ml de etanol. Después de la adición de 1 ml de HCl concentrado, la solución se lleva a ebullición a reflujo, hasta tanto que haya desaparecido el material de partida (control por cromatografía en capa delgada = CCD). A continuación la solución se concentra por evaporación en vacío, el residuo se recoge en cloroformo, se lava con solución de NaHCO₃ y agua, se seca y se concentra por evaporación. La recristalización en isopropanol proporciona cristales de color blanco.

P.f.: 262°C.

Según las prescripciones descritas se prepararon además de ello los compuestos siguientes:



Ejem- plo	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	P.f. (°C)	Preparado conforme al ejem- plo.
5	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	H	2-CH ₃	221	4
6	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	H	2-Cl	206-207	4
7	-CH ₃	-CH ₃	H	H	4-CH ₃	251	4
8	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	H	4-Cl	186	4
9	-C ₂ H ₅	-CH ₃	H	H	4-CH ₃	183-184	4
10	-CH ₃	-CH ₃	H	H	4-Cl	261-262	4
11	-CH ₃	-CH ₃	H	H	2-CH ₃	235	4
12	-CH ₃	-CH ₃	H	H	2-Cl	228	4
13		-CH ₃	H	H	4-CH ₃	245-246	4
14	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	4-CH ₃	165	2
15	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	2-CH ₃	163	2
16	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	4-Cl	165-166	2
17	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	H	2-Cl	181-182	2
18	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	H	4-CH ₃	157	2
19	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4-CH ₃	152	2
20	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	H	4-Cl	185-186	2
21	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	H	2-Cl	188	2
22	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₂ -C≡CH	H	H	161	2
23	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-CH ₃	H	2-CH ₃	161-162	2

25

08119

REIVINDICACIONES

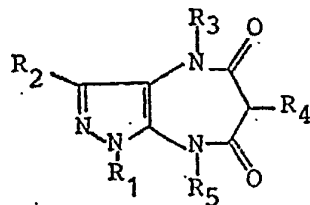
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Procedimiento para la preparación de 8-aryl-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dionas de la fórmula

15



(I)

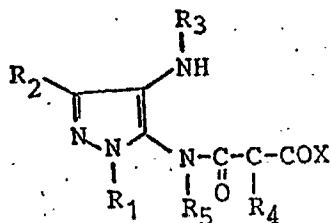
20

en donde R_1 y R_2 son iguales o diferentes y representan átomos de hidrógeno, grupos alcohilo con 1 - 6 átomos de carbono, pudiendo ser uno de los radicales R_1 y R_2 en cada caso también un grupo bencilo o fenilo, R_3 significa un átomo de hidrógeno, un grupo alcohilo con 1 - 6 átomos de carbono, que está eventualmente sustituido con un grupo alcoxi con 1 - 6 átomos de carbono o un grupo dialcoholamino con 2 hasta 12 átomos de carbono o un grupo cicloalcohilo con

25
08119

3 - 6 átomos de carbono, o significa un grupo alquenilo o alquinilo con 2 - 6 átomos de carbono, un grupo cicloalcoholo con 3 - 6 átomos de carbono, o un grupo carbalcoxi con 2 - 6 átomos de carbono, R_4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo con 1-6 átomos de carbono, un grupo fenilo, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con 1 - 6 átomos de carbono, un grupo carbalcoxi con 2 - 6 átomos de carbono, un grupo acilo con 2 - 6 átomos de carbono, un grupo amina, un grupo alcoholamino con 1 - 7 átomos de carbono o un grupo dialcoholamino con 2 - 12 átomos de carbono o un grupo carbamilo, que lleva un grupo amina, un grupo alcoholamino con 1-6 átomos de carbono o un grupo dialcoholamino con 2-12 átomos de carbono, R_5 puede ser un grupo fenilo, un grupo fenilo sustituido una o dos veces con metilo, Cl, Br, F, nitro, ciano y/o trifluorometilo o un grupo 2-piridilo, caracterizado porque a) se cicliza para formar el anillo de siete miembros un compuesto de la fórmula general

20



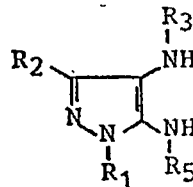
(II)

25

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados indicados anteriormente y X significa un grupo hidroxilo, un gru-

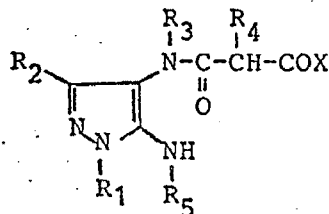
08119

po mercapto, un átomo de halógeno, un grupo alcoxi, un grupo alcoholmercapto, un grupo amino, un grupo alcoholamino, un grupo dialcoholamino, un grupo benzoiloxi, un grupo ari
 loxi, un grupo aciloxi o el grupo N_3 ; o b) se condensa para formar el anillo de siete miembros un compuesto de la fórmula general



(III)

en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_5 tienen los significados indicados anteriormente, con un derivado activado de ácido malónico, por ejemplo dihalogenuro de ácido malónico, éster de ácido malónico, subóxido de carbono, ácido melátrmico o con ácido malónico propiamente dicho; o c) se cicliza para formar el anillo de siete miembros un compuesto de la fórmula general



(IV)

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen los significados indi-

cados anteriormente y para X entran en consideración los grupos indicados en a), con el modo de procedimiento descrito en a), y eventualmente se sustituyen en los compuestos obtenidos, en los que uno o ambos de los radicales R_3 y R_4 son hidrógeno, de manera conocida en sí estas posiciones simultánea o sucesivamente por alcoholación o acilación.

2ª.- Procedimiento para la preparación de 8-aril-5,6,7,8-tetrahidropirazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dionas.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de TREINTA Y CUATRO hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 FEB. 1980

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

5
10
15
20
25
08119
VAL