



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

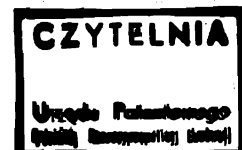
Zgłoszono: 10.04.76 (P. 188665)

Pierwszeństwo: \_\_\_\_\_

Zgłoszenie ogłoszono: 04.12.78

Opis patentowy opublikowano: 31.07.1980

Int. Cl.<sup>2</sup> C07D 471/04



**Twórcy wynalazku:** Paweł Nantka-Namirski, Łukasz Kaczmarek, Roman Balicki, Marian Mordarski

**Uprawniony z patentu:** Polska Akademia Nauk, Instytut Chemii Organicznej, Warszawa (Polska)

### Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirazolo-/3,4-b/-pirydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirazolo-/3,4-pirydyny o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza grupę alkilową  $C_1-C_4$  ewentualnie podstawioną grupę fenylową bądź ewentualnie podstawioną grupę  $\alpha$ -,  $\beta$ - lub  $\gamma$ -pirydylową.

Nowe pochodne pirazolo-/3,4-b/-pirydyny objęte wzorem 1, wykazują własności farmakologiczne, a szczególnie wysoką czynność cytotoksyczną i przeciwnowotworową. Stopień zahamowania wzrostu wzorcowych nowotworów przeszczepialnych waha się w granicach 60—70%. Związek o wzorze 1, gdzie  $R_1$  jest fenylem posiada niewielką toksyczność i można stosować go do leczenia. Podobne cechy użytkowe posiadają również inne pochodne pirazolo-/3,4-b/-pirydyny o ogólnym wzorze 1.

Stwierdzono, że nowe związki otrzymuje się jeżeli  $\beta$ -ketoaldehyd o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie, kondensuje się w roztworze wodnym z hydrazidem kwasu cyjanooctowego w obecności octanu aminy drugorzędowej. Korzystne jest stosowanie do tego celu octanu piperidyny. Innym wariantem wytwarzania pochodnych pirazolo-/3,4-b/-pirydyny jest sposób, który polega na kondensacji  $\beta$ -ketoaldehydu o wzorze 2, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie, z solą sodową 3-amino-pirazolonu-5. Kondensację i w tym przypadku prowadzi się w roztworze wodnym i w obecności octanu aminy dru-

2

gorzędowej, zwłaszcza wobec octanu piperidyny. Wiadome jest, że hydrazyd kwasu cyjanooctowego w środowisku alkalicznym cyklizuje do 3-amino-pirazolonu-5 i w wariacie według wynalazku jako produkt przejściowy powstaje 3-amino-pirazolon-5.

Procesy prowadzone sposobem według wynalazku zachodzą z dobrą wydajnością w granicach 50—90%. Sama reakcja przebiega szybko przy czym podwyższenie temperatury powoduje przyspieszenie reakcji, nie powodując reakcji ubocznych.

Sposób według wynalazku jest ilustrowany niżej podanymi przykładami.

15 Przykład I. Mieszaninę /0,01 m/ soli sodowej benzoiloacetaldehydu, /0,01 m/ soli sodowej 3-amino-pirazolonu-5 i 0,5 g octanu piperidyny w 10 ml wody ogrzewano kilka godzin w temperaturze wrzenia. Ochłodzony roztwór zakwaszono, a wydzielony osad krystalizowano z alkoholu. Otrzymano 3-hydroksy-6-fenilo-pirazolo-/3,4-b/-pirydynę z wydajnością 70% o temperaturze topnienia 288°C.

25 Przykład II. Mieszaninę /0,01 m/ soli sodowej benzoiloacetaldehydu, /0,01 m/ hydrazidu kwasu cyjanooctowego i 0,5 g octanu piperidyny w 15 ml wody ogrzewano kilka godzin w temperaturze wrzenia. Po zakwaszeniu kwasem octowym wytrącony osad odsączono i krystalizowano. 30 Otrzymano 3-hydroksy-6-fenilo-pirazolo-/3,4-b/-pi-

zydinę z wydajnością 87% o temperaturze topnienia 287—288°C.

Przykład III. Mieszaninę /0,01 m/ soli sodowej  $\beta$ -pirydoilo-acetaldehydu, /0,01 m/ 3-amino-pirazolonu-5 i 0,5 g octanu piperydyny w 15 ml wody ogrzewano kilka godzin w temperaturze wrzenia. Po zakwaszeniu kwasem octowym, wydzielony osad krystalizowano z alkoholu. Otrzymano 3-hydrokso-6- $\beta$ -pirydylo/-pirazolo-/3,4-b/-pirydyne z wydajnością 90% o temperaturze wrzenia 280—281°C.

Przykład IV. Mieszaninę /0,01 m/ soli sodowej 6-metylo-3-pirydoilo-acetaldehydu, /0,01 m/ hydrazylu kwasu cyjanooctowego i 0,5 g octanu piperydyny w 15 ml wody ogrzewano kilka godzin w temperaturze wrzenia medium. Po zakwaszeniu kwasem octowym, wydzielony osad krystalizowano z mieszaniny dwumetyloformamid-woda. Otrzymano 3-hydrokso-6- $\beta$ -metylo- $\beta$ -pirydylo/-pirazolo-/3,4-b/-pirydyne o temperaturze topnienia 315°C /rozkład/ z wydajnością 50%.

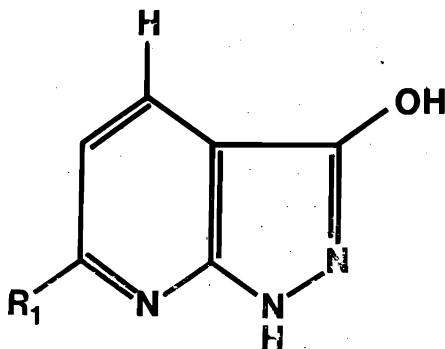
Przykład V. Mieszaninę /0,01 m/ soli sodowej acetyloacetaldehydu, /0,01 m/ hydrazylu kwasu cyjanooctowego i 0,5 g octanu piperydyny w 15 ml wody ogrzewano 3 godziny w temperaturze wrzenia. Po zakwaszeniu kwasem octowym osad

odsączono i krystalizowano. Otrzymano 3-hydrokso-6-metylo-pirazolo-/3,4-b/-pirydyne o temperaturze topnienia 282—283°C z wydajnością 62%.

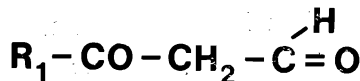
#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirazolo-/3,4-b/-pirydydy o ogólnym wzorze 1, w którym  $R_1$  oznacza grupę alkilową o  $C_1-C_4$ , ewentualnie podstawioną grupę fenyłową bądź ewentualnie podstawioną  $\alpha$ ,  $\beta$  lub  $\gamma$  pirydyłową, **znamienny tym**, że  $\beta$ -ketoaldehyd o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie poddaje się kondensacji z hydrazylem kwasu cyjanooctowego w obecności octanu aminy drugorzędowej w roztworze wodnym.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirazolo-/3,4-b/-pirydydy o wzorze ogólnym 1 w którym  $R_1$  oznacza grupę alkilową o  $C_1-C_4$ , ewentualnie podstawioną grupę fenyłową bądź ewentualnie podstawioną  $\alpha$ ,  $\beta$  lub  $\gamma$  pirydyłową, **znamienny tym**, że  $\beta$ -ketoaldehyd o wzorze ogólnym 2, w którym  $R_1$  ma wyżej podane znaczenie poddaje się kondensacji w roztworze wodnym z solą sodową 3-amino-pirazolonu-5 w obecności octanu aminy drugorzędowej.



wzór 1



wzór 2