



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

223847
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 487/04

(22) Přihlášeno 13 08 80
(21) (PV 7966-81)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 14 08 79
(P 29 32 835.6)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 31 12 82
(45) Vydáno 15 04 86

(72)
Autor vynálezu

RACKUR GERHARD dr., KELKHEIM, HOFFMANN IRMGARD dr., BAD
SODEN (NSR)

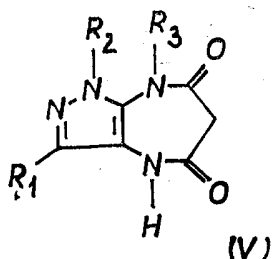
(73)
Majitel patentu

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, FRANKFURT/M. (NSR)

(54) Způsob výroby 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-
-1H,4H-5,7-dionů

1

Předložený vynález se týká způsobu výroby 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)(1,5)-diazepin-1H,4H-5,7-dionů obecného vzorce V



v němž

R₁ znamená vodík, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cyklohexylovou skupinu,

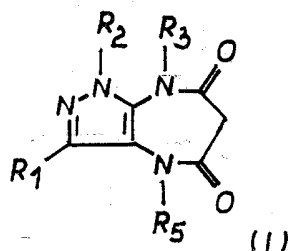
R₂ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu,

R₃ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována methoxyskupinou nebo diethylamino-skupinou, dále znamená benzylovou skupinu nebo cyklopropylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce V se používají jako výchozí látky pro výrobu 4-aryl-

2

-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo(3,4-b)(1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dionů obecného vzorce I



v němž

R₁, R₂ a R₃ mají významy uvedené pod obecným vzorcem V, a

R₅ znamená fenylovou skupinu, která je popřípadě substituována chlorem, fluorem nebo methylovou skupinou.

Tyto sloučeniny obecného vzorce I mají vynikající farmakologické vlastnosti, zejména jsou účinné anxiolyticky a antikonvulsivně a zčásti také antiflogisticky.

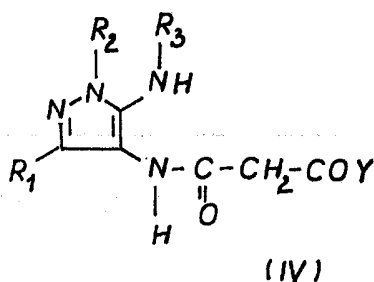
Zejména se vynález týká způsobu výroby sloučenin obecného vzorce V, v němž R₁ a R₂ jsou stejné nebo různé a znamenají vodík, methylovou skupinu, ethylovou skupinu, isopropylovou skupinu nebo n-butylovou skupinu.

nu, přičemž R_2 znamená výhodně také benzylovou skupinu.

Pro zbytek R_3 přichází v úvahu zejména methylová skupina, ethylová skupina, benzylová skupina.

Zvláště se vynález týká způsobu výroby sloučenin obecného vzorce V, v němž R_1 znamená methylovou skupinu, R_2 znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu a R_3 znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu.

Podle vynálezu se sloučeniny obecného vzorce V vyrábějí tím, že se sloučenina obecného vzorce IV



v němž

R_1 , R_2 a R_3 mají shora uvedené významy, a

Y znamená hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, atom halogenu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylmerkaptoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, benzoyloxyskupinu, fenoxyskupinu nebo acyloxyskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu N_3 , cyklizuje zahříváním na teploty 50 až 250 °C za vzniku sedmičlenného kruhu.

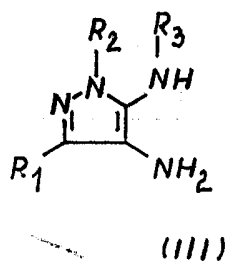
Postup podle vynálezu se může provádět za případné přítomnosti rozpouštědla zahříváním na teplotu 50 až 250 °C, popřípadě za přídavku kondenzačního činidla, které je obvyklé pro takovéto reakce. Jako rozpouštědla a přicházejí v úvahu například: alifatické alkoholy (methanol, ethanol), dioxan, dimethylformamid, benzen toluen, ledová kyselina octová, polyfosforečná kyselina, sírová kyselina nebo vodný nebo alkoholický chlorovodík, přičemž posléze uvedená tři činidla představují kondenzační činidla, která se mohou používat také ve shora uvedených rozpouštědlech. Jako kondenzační činidla přicházejí jinak ještě v úvahu: alkoxidy kovů, zejména alkoxidy alkalických kovů, amidy alkalických kovů, hydridy alkalických kovů (výhodně hydrid sodný), silné kyseliny jako trifluorooctová kyselina, p-toluensulfonová kyselina, avšak také dehydratační činidla, jako dicyklohexylkarbodiimid atd.

Jako atomy halogenu ve významu symbolu Y přicházejí v úvahu výhodně atomy chloru, bromu nebo také halogenům podobná skupina N_3 . Jestliže symbol Y znamená al-

koxyskupinu, alkylmerkaptoskupinu, alkylaminoskupinu nebo dialkylaminoskupinu, pak se jedná obecně o skupiny, ve kterých alkyl obsahuje 1 až 6 atomů uhlíku. Znamená-li symbol Y acyloxyskupinu, pak se jedná výhodně o alifatickou acylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku. Vedle fenoxyskupiny se mohou používat i analogické aryloxyskupiny.

Sloučeniny obecného vzorce IV, které se používají jako výchozí látky pro postup podle vynálezu se mohou vyrobit následujícím způsobem:

Sloučeniny obecného vzorce III



v němž

R_1 , R_2 a R_3 mají shora uvedené významy, se nechají reagovat se sloučeninami obecného vzorce XIII



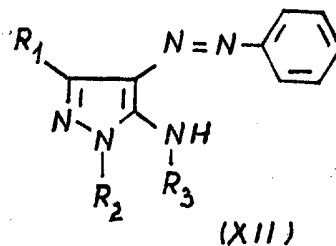
v němž

Y má shora uvedený význam a

Y' znamená atom chloru nebo atom bromu, azidoskupinu (N_3) nebo alkyloxyskupinu nebo aryloxyskupinu, přičemž selektivně reaguje aminoskupina v poloze 4 pyrazolového kruhu. Tato reakce se může provádět v inertním rozpouštědle, jako například v benzenu, toluenu, dioxanu, tetrahydrofuranu, chloroformu za případného přídavku činidla vázajícího kyselinu při teplotách mezi 0 a 150 °C.

Sloučeniny obecného vzorce III, které se při tom používají jako výchozí látky, se mohou vyrobit následujícím způsobem:

Azoskupina sloučeniny obecného vzorce XII



v němž

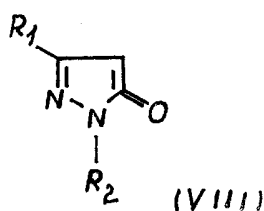
R_1 , R_2 a R_3 mají shora uvedené významy,

se reduktivně štěpí za vzniku sloučeniny obecného vzorce III.

Reduktivní štěpení azoskupiny se může provádět katalytickou hydrogenací (paládium, platinou, Raneyovým niklem v alkoholech, dioxanu, tetrahydrofuranu při teplotě 0 až 60 °C a při tlaku vodíku 0,1 až 5,0 MPa) nebo chemickou redukcí, například dithioničitanem sodným ve vodném nebo alkoholickém roztoku, chloridem cínatým v chlorovodíku nebo zinkem v ledové kyselině octové nebo v neutrálních, kyselých nebo alkalických vodných roztocích.

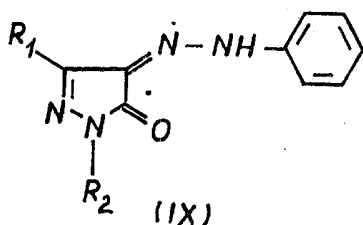
Výchozí látky obecného vzorce XII lze získat postupem popsáním F. A. Amerem, A. H. Harhashem a K. L. Awadem [Z. Naturforsch. **33b**, 660—662 (1978)] nebo se dají syntetizovat dále popsáním způsobem:

Na pyrazolon obecného vzorce VIII



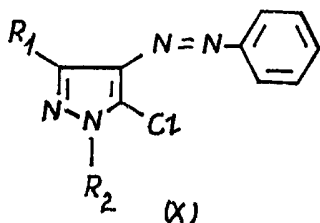
v němž

R₁ a R₂ mají shora uvedené významy, se působí benzendiazoniumchloridem v ledové kyselině octové při teplotě 0 až 5 °C za vzniku fenyldiazonu obecného vzorce IX



v němž

R₁ a R₂ mají shora uvedené významy, který se potom ve vroucím oxychloridu fosforečném chloruje v poloze 5 za vzniku 4-benzenazo-5-chlorpyrazolu obecného vzorce X



v němž

R₁ a R₂ mají shora uvedené významy.

Potom se atom chloru vymění reakcí s příslušně substitovaným aminem obecného vzorce

R₃NH₂

v němž

R₃ má shora uvedený význam, při teplotě 100 až 160 °C za případné přítomnosti rozpouštědla, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XII.

Sloučeniny obecného vzorce IV, v němž Y znamená halogen, se mohou získat například ze sloučenin obecného vzorce IV, v němž Y znamená hydroxyskupinu, reakcí s halogenačními činidly, jako s thionylchloridem nebo s chloridem fosforečným při teplotách mezi 0 až 100 °C v inertních rozpouštědlech, jako je benzen, toluen, dioxan nebo v tetrahydrofuranu. Karboxylové kyseliny vzorce IV (Y=OH) lze získat například také z odpovídajícího esteru (Y=alkoxyskupina, aryloxyskupina nebo benzyloxyskupina) tím, že se ester převede za mírných podmínek na kyselinu, například hydrogenací (jestliže Y znamená benzyloxyskupinu) nebo mírnou hydrolýzou (jestliže Y znamená aryloxyskupinu nebo rozvětvenou alkyloxyskupinu, jako terc.butoxyskupinu). Sloučeniny obecného vzorce IV, v němž Y znamená acyloxyskupinu, lze získat také z odpovídajících halogenidů reakcí s příslušnými solemi kovů v inertních rozpouštědlech, jako v acetonu, dioxanu, etheru při teplotách mezi -20 a 100 °C.

Sloučeniny obecného vzorce IV, v němž Y znamená azidoskupinu, se získají například z odpovídajících halogenidů reakcí s azidy alkalických kovů v inertních rozpouštědlech, jako je aceton, dioxan, dimethylsulfoxid, při teplotách mezi 0 a 100 °C, nebo z esterů (Y=O-alkyl popřípadě O-aryl) reakcí s hydrazinem, popřípadě v inertním rozpouštědle, jako ethanolu, dioxanu, tetrahydrofuranu při teplotách 0 až 100 °C a následující reakcí hydrazinu s kyselinou dusitou nebo s nitrosnými plyny v inertních rozpouštědlech, jako jsou alkoholy, dioxan, dimethylformamid při teplotách mezi 0 a 50 °C.

Postup podle tohoto vynálezu blíže objasňují, avšak nikterak neomezuji následující příklady:

Příklad 1

1,3,8-trimethyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrazolo[3,4-b](1,5)diazepin-1H,4H-5,7-dion

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

23 g (0,1 mol) 4-benzenazo-1,3-dimethyl-5-methylaminopyrazolu se hydrogenuje ve 250 ml ethanolu v přítomnosti 60 g Raneyova niklu při teplotě 60 °C a při tlaku vodíku 5,0 MPa. Po ukončení spotřeby vodíku se katalyzátor odfiltruje a reakční roztok se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozetře se směsí etheru a petroletheru a sraženina se odfiltruje. Získaný produkt je dostatečně čistý pro další reakce. Teplota tání 87 °C.

b) 4- α -ethoxykarbonylacetyl-amino-1,3-dimethyl-5-methylamino-pyrazol

1,4 g (0,01 mol) 4-amino-1,3-dimethyl-5-methylaminopyrazolu se rozpustí ve 20 ml toluenu, a za chlazení ledem se pomalu přikape 1 ml monomethylesterchloridu malonové kyseliny (0,12 mol) a reakční směs se dále míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Toluén se odpaří ve vakuu, zbytek se vyjme chloroformem, chloroformový roztok se promyje ledem ochlazeným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vodou a vysuší se síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla zůstane nažloutlý olej, který nekrystaluje.

c) 1,3,8-trimethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-b][1,5]-diazepin-1H,4H-5,7-dion

2,4 g 4- α -ethoxykarbonylacetyl-amino-1,3-dimethyl-5-methylaminopyrazolu (0,01 mol), rozpuštěného ve 100 ml ethanolu, se smísí s přidavkem 15 ml 1M roztoku methoxidu sodného a reakční směs se míchá 8 hodin při teplotě místnosti. Potom se reakční směs zneutřelí alkoholickým chlorovodíkem, odpaří se ve vakuu, zbytek se vyjme chloroformem, chloroformový roztok se zfiltruje a filtrát se znovu odpaří. Po přidání etheru zbytek vykrystaluje a může se odfiltrovat. Překrystalování se provádí ze směsi isopro-

panolu a diisopropyletheru. Teplota tání 202 °C.

Příklad 2

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se vyrobí 1-ethyl-3,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-b][1,5]-diazepin-1H,4H-5,7-dion.

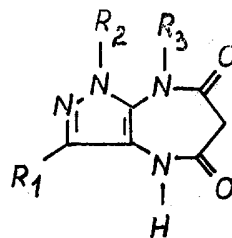
Teplota tání: 160 °C.

Příklad 3

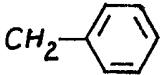
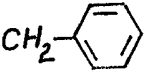
Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se vyrobí 1-isopropyl-3,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-b][1,5]-diazepin-1H,4H-5,7-dion.

Teplota tání 163 °C (po překrystalování z diisopropyletheru).

Analogickým způsobem jako je popsán ve shora uvedených příkladech se získají následující sloučeniny:

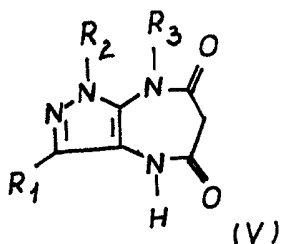


příklad	R ₁	R ₂	R ₃	teplota tání
4	CH ₃	C ₂ H ₅		177
5	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O—CH ₂ —CH ₂ —	168
6	C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	192
7		CH ₃	CH ₃	205
8		C ₂ H ₅	CH ₃	202
9	CH ₃	H	CH ₃	318
10	n-C ₃ H ₇	CH ₃	CH ₃	174
11	n-C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	CH ₃	173
12	CH ₃		CH ₃	189
13	CH ₃	CH ₃		234
14	H	CH ₃	CH ₃	233
15	CH ₃	CH ₃	n-C ₃ H ₇	224
16	CH ₃	CH ₃		160

příklad	R ₁	R ₂	R ₃	teplota tání
17	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	227
18	CH ₃	CH ₃		268
19	CF ₃	CH ₃	CH ₃	158
20	CH ₃			198

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-b][1,5]diazepin-1H,4H-5,7-dionů obecného vzorce V

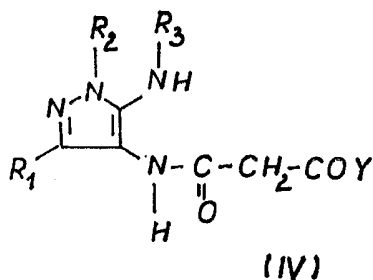


v němž

R₁ znamená vodík, trifluormethylovou skupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cyklohexylovou skupinu,

R₂ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu,

R₃ znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována methoxyskupinou nebo diethylamino skupinou, dále znamená benzylovou skupinu nebo cyklopropylovou skupinu, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IV



v němž

R₁, R₂ a R₃ mají shora uvedené významy, a

Y znamená hydroxyskupinu, merkaptoskupinu, atom halogenu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylmerkaptoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylech, benzoyloxyskupinu, fenoxyskupinu nebo acyloxyskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku nebo skupinu N₃, cyklizuje zahříváním na teploty 50 až 250 °C za vzniku sedmičlenného kruhu.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě 5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-b][1,5]diazepin-1H,4H-5,7-dionů obecného vzorce V, v němž R₁ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a R₂ a R₃ mají významy uvedené v bodě 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce IV, v němž R₁ má v tomto bodě uvedený význam a R₂ a R₃ a Y mají významy uvedené v bodě 1, cyklizuje zahříváním na teploty 50 až 250 °C za vzniku sedmičlenného kruhu.