



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

Zgłoszono: 02.08.80 (P. 226024)

Pierwszeństwo: 03.08.79 Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 18.09.81

Opis patentowy opublikowano: 10.12.1985

Int. Cl.<sup>3</sup> C07D 487/04

**CZYTELNIKA**

Urząd Patentowy

Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH,  
Konstanz (Republika Federalna Niemiec)

## Sposób wytwarzania podstawionych pirazolobenzodiazepinonów

1

Przedmiotem omawianego wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych pirazolobenzodiazepinonów o wzorze ogólnym 1.

W opisie patentowym RFN nr DE-AS 17 95 183 zastrzeżone są pirydobenzodiazepiny o działaniu hamującym rozwój wrzodów, hamującym wydzielanie, o działaniu przeciwkaszlowym i po części przeciwwymiotnym. Natomiast z opisu patentowego RFN nr DE-OS 16 45 956 znane są pirazolobenzoksazepiny i pirazolobenzotiazepiny, którym przypisuje się działanie przeciwwzapalne oraz przeciwo-rączkowe. Pirazolobenzoksazepiny oraz pirazolobenzotiazepiny względnie pirazolobenzodiazepiny przedstawione są w opisach patentowych RFN nr DE-OS 27 07 269 względnie nr DE-OS 27 07 270, według których działają one urikostatycznie oraz wzmagają wydzielanie kwasu moczowego z moczem, ale oprócz tego wykazują działanie przeciwbólowe, przeciwwzapalne, przeciwdepresyjne, przeciw arytmii oraz działanie moczopędne.

Sposób wytwarzania według wynalazku związków o wzorze ogólnym 1, w którym R<sup>1</sup> oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R<sup>2</sup> oznacza atom wodoru albo grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R<sup>3</sup> oznacza grupę o wzorze -CO-A-R<sup>4</sup>, R<sup>4</sup> oznacza grupę o wzorze -N(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, a R<sup>5</sup> oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla albo grupę alkenylową o 3—5 atomach węgla, R<sup>6</sup> ma jedno ze znaczeń R<sup>5</sup> albo oznacza grupę o wzorze -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> -N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, albo R<sup>5</sup> i R<sup>6</sup> razem z atomem azotu, do

2

którego są przyłączone, oznaczają grupę morfolinową, piperolidynową, piperidynową, grupę heksahydroazepin-1-yłową, ewentualnie podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową albo etylową, albo przez grupę benzylową grupę piperazyn-1-yłową, grupę 2,4-dimetylopiperazyn-1-yłową albo podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową lub etylową grupę heksahydro-1H-1,4-diazepin-1-yłową, a R<sup>7</sup> oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R<sup>8</sup> grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, A oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilenową o 1—5 atomach węgla, zaś m oznacza liczbę 2 albo 3, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, polega na tym, że chlorowcoalkanoilpirazolobenzodiazepinony o wzorze ogólnym 2, w którym R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> oraz A mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z drugorzędową aminą o wzorze ogólnym HN(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, w którym R<sup>5</sup> i R<sup>6</sup> mają wyżej podane znaczenie, i otrzymaną zasadę ewentualnie przeprowadza się następnie w sole addycyjne z kwasami albo otrzymaną sol addycyjną z kwasem przeprowadza się w wolną zasadę albo w farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Grupami alkilowym o 1—4 atomach węgla są grupy metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, izobutyłowa, sec-butyłowa oraz tert-butyłowa. Z grup alkilowych oznaczających R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> oraz R<sup>8</sup> wyróżnia się grupa metylowa

i etylowa, a jako grupa alkilowa oznaczająca  $R^1$  i  $R^2$  korzystna jest zwłaszcza grupa metylowa.

Jako grupy alkenylowe o 3—5 atomach węgla wymienia się grupę alilową oraz grupę 2-metyloalilową.

Atom chlorowca (Hal) oznacza atom jodu, bromu, a zwłaszcza atom chloru.

Grupami alkilenowymi o 1—5 atomach węgla są grupy trimetylenowa, tetrametylenowa, pentametylenowa, propylenowa, etylmetylenowa, korzystnie grupa etylenowa, a zwłaszcza grupa metylenowa.

Jako sole wchodzi w rachubę wszystkie sole addycyjne z kwasami, a zwłaszcza dopuszczalne farmakologicznie sole stosowanych zwykle do preparatów galenowych kwasów nieorganicznych i organicznych. Farmakologicznie niedopuszczalne sole przeprowadza się sposobami znanymi w sole dopuszczalne farmakologicznie. Jako takie można wymienić przykładowo rozpuszczalne albo nierozpuszczalne w wodzie sole addycyjne z kwasami jak bromowoderek, jodowoderek, azotan, octan, benzoesan, Hibenat /2-(4-hydroksybenzoilo)-benzoesan/, Fendizoat (2-(2'-hydroksy-4-bifenylilo)-karbonylo)-benzoesan), propionian, maślan, sulfosalicylan, laurynian, szczawian, Amsonat (4,4'-diaminostilbeno-2,2'-disulfonian), Embonat (4,4'-metyleno-bis-(3-hydroksy-2-naftoesan)/, Metembonat (4,4'-metyleno-bis-(3-metoksy-2-naftoesan)/, stearynian, 2-hydroksy-3-naftoesan, 3-hydroksy-2-naftoesan, zwłaszcza chlorowoderek, fosforan, siarczan, cytrynian, glikonian, maleinian, jabłczan, fumaran, bursztynian, winian, p-toluenosulfonian, metanosulfonian albo amidosulfonian.

Rozbudową wynalazku jest sposób wytwarzania podstawionych pirazolobenzodiazepinonów o wzorze ogólnym 1', w którym  $R^1$  oznacza grupę metylową albo etylową,  $R^2$  oznacza atom wodoru, grupę metylową lub etylową,  $R^3$  oznacza grupę o wzorze  $-CO-A'-R^4$ ,  $R^4$  oznacza grupę o wzorze  $-N(R^5)R^6$ , a  $R^5$  oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla albo grupę alkenylową o 3—4 atomach węgla,  $R^6$  ma znaczenie  $R^5$  albo oznacza grupę o wzorze  $-(CH_2)_m$ ,  $-N(R^7)R^8$ , albo  $R^5$  i  $R^6$  razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, oznaczają grupę morfolinową, piroolidynową, piperidynową, heksahydroazepin-1-ylową, podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową, etylową albo benzylową grupę piperazyn-1-ylową, grupę 2,4-dimetylopiperazyn-1-ylową, albo podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową lub etylową grupę heksahydro-1H-1,4-diazepin-1-ylową, a  $R^7$  oznacza grupę metylową lub etylową,  $R^8$  grupę metylową lub etylową,  $m'$  oznacza liczbę 2 albo 3, zaś  $A'$  oznacza prostą albo rozgałęzioną grupę alkilenową o 1 albo 2 atomach węgla, oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Według wynalazku wytwarza się grupę związków o wzorze ogólnym 1', w którym  $R^1$  oznacza grupę metylową lub etylową,  $R^2$  oznacza atom wodoru, grupę metylową lub etylową,  $R^3$  oznacza grupę metylową lub etylową,  $R^5$  oznacza grupę metylową lub etylową,  $R^6$  ma znaczenie  $R^5$  albo oznacza grupę o wzorze  $-(CH_2)_m$ ,  $-N(R^7)R^8$ , albo  $R^5$  i  $R^6$  razem z atomem azotu oznaczają grupę piroolidynową, piperidynową lub heksahydroazepin-1-ylową,  $R^7$  i  $R^8$  oznaczają grupę metylową lub etylową,  $m'$  oznacza liczbę 2, zaś  $A'$  oznacza grupę

metylenową, oraz ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Inną grupą związków o wzorze ogólnym 1, otrzymywanych według wynalazku są związki, w których  $R^1$  oznacza grupę metylową lub etylową,  $R^2$  oznacza atom wodoru, grupę metylową lub etylową,  $R^5$  i  $R^6$  razem z atomem azotu oznaczają podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową, etylową lub benzylową grupę piperazyn-1-ylową, grupę 2,4-dimetylopiperazyn-1-ylową albo podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową albo etylową grupę heksahydro-1H-1,4-diazepin-1-ylową, zaś  $A'$  oznacza grupę metylenową, oraz ich dopuszczalne farmakologicznie sole addycyjne z kwasami.

Wyróżniającymi się związkami o wzorze ogólnym 1' są związki, w których  $R^1$  oznacza grupę metylową lub etylową,  $R^2$  oznacza atom wodoru, grupę metylową lub etylową,  $R^5$  i  $R^6$  razem z atomem azotu oznaczają podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową grupę piperazyn-1-ylową, a  $A'$  oznacza grupę metylenową, oraz ich dopuszczalne farmakologicznie sole addycyjne z kwasami.

Szczególnie wyróżniają się związki o wzorze ogólnym 1', w którym  $R^1$  i  $R^2$  oznaczają grupę metylową,  $R^5$  i  $R^6$  razem z atomem azotu oznaczają podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową grupę piperazyn-1-ylową, zaś  $A'$  oznacza grupę metylenową, jak również ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Wytwarzane sposobem według wynalazku podstawione pirazolobenzodiazepinony o wzorze ogólnym 1 względnie 1' oraz ich sole addycyjne z kwasami posiadają cenne działania farmakologiczne i z tego względu można je stosować w lecznictwie. Podstawione pirazolobenzodiazepinony o wzorze ogólnym 1, w którym  $R^3$  oznacza grupę o wzorze  $-CO-A-N(R^5)R^6$ , zaś  $A$ ,  $R^5$  i  $R^6$  mają wyżej podane znaczenia, względnie o odpowiednim wzorze 1' wykazują doskonałe działanie chroniące żołądek i jelita zwierząt ciepłokrwistych, a mianowicie hamują na przykład rozwój wrzodów żołądka. Poza tym odznaczają się one, uwarunkowanym małą toksycznością i brakiem znacznych działań ubocznych, korzystnym zakresem działania leczniczego. Ponadto związki te posiadają tylko nieznaczne działanie antycholinergiczne.

Doskonała skuteczność farmakologicznie czynnych podstawionych pirazolobenzodiazepinonów oraz ich farmakologicznie, to znaczy biologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami umożliwiają stosowanie ich w medycynie człowieka i weterynaryjnej, przy czym stosuje się je w postaci środków leczniczych do leczenia i zapobiegania chorobom żołądka i jelit. Przykładowo leczy się ostry albo przewlekły wrzód żołądka i dwunastnicy, nieżyt żołądka albo nadkwaśne drażnienie żołądka u ludzi albo zwierząt.

Środki lecznicze wytwarza się znanymi sposobami. Jako środki lecznicze stosuje się związki wytwarzane sposobem według wynalazku albo jako takie albo przeważnie w połączeniu z odpowiednimi nośnikami farmaceutycznymi. W przypadku użycia nośników preparaty farmaceutyczne zawierają 0,5—95, zwłaszcza 15—75% wagowych substancji czynnej. Środki lecznicze preparuje się jako

dawki odpowiednie do podawania doustnego, dobytowego albo pozajelitowego.

Preparaty farmaceutyczne składają się korzystnie z substancji czynnych wytwarzanych sposobem według wynalazku oraz nietoksycznych, farmaceutycznie dopuszczalnych nośników środków leczniczych, które stosuje się jako domieszkę albo rozcieńczalnik w postaci stałej, półciekłej albo ciekłej, albo jako otoczkę, na przykład w postaci kapsułki, powłoki tabletek, woreczka albo innego pojemnika dla terapeutycznie czynnego składnika. Nośnik może służyć na przykład jako środek ułatwiający przyswajanie lekarstwa przez organizm, jako środek ułatwiający formowanie preparatów, jako środek słodzący i poprawiający smak, jako barwnik albo środek konserwujący.

Preparaty farmaceutyczne, obok wytwarzanych według wynalazku podstawionych pirazolobenzodiazepinonów i/albo ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, mogą zawierać także jeden albo kilka farmakologicznie czynnych składników z innych grup leczniczych, jak środki zobojętniające kwasy, na przykład wodorotlenek glinowy albo glinian magnezowy; środki hamujące wydzielanie, jak blokery  $H_2$ , na przykład Cimetidin; środki leczące żołądek i jelita, na przykład Metoclopramid, Bromoprid, Tiaprid; środki odprężające jak benzodiazepiny, na przykład Diazepam; środki rozkurczowe, na przykład Bietamiverin, Camylofin; środki antycholinergiczne, na przykład Oxyphenyclimin, Phencarbamid; glukokortykoidy jak Prednisolon, Fluocortolon, Betamethason; niesteroidowe środki przeciwzapalne jak kwasy arylooctowe i arylopropionowe, kwasy heteroarylooctowe i heteroarylopropionowe, dwutlenki benzotiazynokarboksamidów, pirazolidynodiony, chinazolinony, na przykład Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac, Fenbufen, Indometacin, Lonazolac, Sudoxicam, Piroxicam, Phenylobutazon, Bumadizon-Calcium, Proquazon; środki do znieczulania miejscowego, na przykład Tetracain, Procain; ewentualnie także fermenty, witaminy, aminokwasy itd.

Reakcję związków o wzorze ogólnym 2 z drugorzędowymi aminami o wzorze ogólnym  $NH(R^5)R^6$  prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, w temperaturze od  $0^\circ C$  do temperatury wrzenia rozpuszczalnika stosując co najmniej 2 mole drugorzędowej aminy  $NH(R^5)R^6$  albo z 1—2 mole drugorzędowej aminy  $NH(R^5)R^6$  i zasadę pomocniczą. Jako rozpuszczalniki stosuje się przykładowo chlorowane węglowodory jak chlorek metylenu, chloroform albo dwuchloroetan; łańcuchowe albo cykliczne etery jak eter etylowy, tetrahydrofuran albo dioksan; aromatyczne węglowodory jak benzen, toluen, ksylen, chlorobenzen albo pirydynę; alkohole jak etanol albo izopropanol; ketony jak aceton; acetonitryl albo dimetyloformamid.

Jako zasady pomocnicze wymienia się przykładowo trzeciorzędowe zasady organiczne jak trietyloaminę, N-metylopiperydynę, dietyloanilinę albo pirydynę; albo zasady nieorganiczne jak węglany albo wodorowęglany metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, wodorotlenki albo tlenki metali ziem alkalicznych. Ewentualnie przyspiesza się przebieg reakcji przez dodanie jodków metali

alkalicznych. Zależnie od ilości i rodzaju stosowanej aminy  $NH(R^5)R^6$  reakcję prowadzi się w czasie od 15 minut do 80 godzin. Przy reakcji związków wyjściowych, w których A oznacza grupę alkilową o 2—5 atomach węgla, reakcja przebiega ewentualnie także z odszczepieniem H-Hal; pośrednio utworzony, ewentualnie dający się wyodrębnić związek alkenylowy reaguje z drugorzędową aminą  $NH(R^5)R^6$  dając taki sam produkt końcowy

Sole addycyjne z kwasami otrzymuje się przez rozpuszczenie otrzymanej wolnej zasady w odpowiednim rozpuszczalniku, na przykład w wodzie, acetonie, alkanolu jak etanolu lub izopropanolu, w łańcuchowym albo cyklicznym eterze jak eterze etylowym albo tetrahydrofuranie, który zawiera pożądaną kwas albo do którego dodaje się następnie pożądaną kwas. Sole wyodrębnia się przez sączenie, wytrącenie substancją nie rozpuszczającą soli addycyjnej z kwasami albo przez odparowanie rozpuszczalnika. Sole, przez przeprowadzenie w zasadę i dalszą reakcję z innym kwasem, można przeprowadzić w inne sole, na przykład farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Otrzymane sole ewentualnie przeprowadza się przez alkalizowanie wodnym wodorotlenkiem sodowym albo potasowym w wolne zasady, które następnie wyodrębnia się odpowiednimi zabiegami, na przykład przez ekstrakcję rozpuszczalnikami nie mieszającymi się z wodą jak chloroformem, eterem, etylowym albo toluenem.

Wytwarzanie związków wyjściowych o wzorze ogólnym 2 prowadzi się przez acylowanie pirazolobenzodiazepinonu o wzorze ogólnym 3, w którym  $R^1$  i  $R^2$  mają wyżej podane znaczenie, albo jego soli addycyjnych z kwasami związkami o wzorze ogólnym Hal-A-CO-Hal' albo  $(Hal-A-CO)_2O$ , przy czym Hal' ma jedno ze znaczeń Hal, zaś A oraz Hal mają wyżej podane znaczenia. Reakcję tę prowadzi się bez rozpuszczalnika albo przeważnie w obojętnym rozpuszczalniku w temperaturze pokojowej albo podwyższonej, najwyżej w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, ewentualnie w obecności pomocniczej zasady i/albo katalizatora acylowania. Jako środek acylujący korzystnie stosuje się halo-genek kwasowy Hal-A-CO-Hal' niż bezwodniki kwasowe  $(Hal-A-CO)_2O$ . Jako halogenek kwasowy Hal-A-CO-Hal' wyróżnia się chlorek chloroacetyl, a jako bezwodnik kwasowy  $(Hal-A-CO)_2O$  wyróżnia się bezwodnik kwasu chlorooctowego. Jako rozpuszczalniki stosuje się przykładowo aromatyczne węglowodory jak toluen, ksylen albo chlorobenzen; łańcuchowe albo cykliczne etery jak eter izopropylowy albo dioksan; chlorowane węglowodory jak dichloroetan, oraz inne rozpuszczalniki jak pirydynę, acetonitryl albo dimetyloformamid.

Jako zasady pomocnicze stosuje się na przykład trzeciorzędowe zasady organiczne jak trietyloaminę oraz etylo-diizopropylloaminę albo pirydynę; albo zasady nieorganiczne jak bezwodne węglany albo wodorowęglany metali alkalicznych albo metali ziem alkalicznych, albo tlenki metali ziem alkalicznych. Jako katalizatory acylowania wchodzi w rachubę przykładowo imidazol, pirydyna albo 4-dimetyloaminopirydyna.

Wytwarzanie substancji wyjściowych o wzorze 3 prowadzi się przez cyklizację pochodnych kwasu anilino-pirazolokarboksylowego o wzorze ogólnym 4, w którym X oznacza lotną grupę, przy odszczepieniu związku HX i ewentualnie następne przeprowadzenie otrzymanej zasady w sole addycyjne z kwasami albo otrzymanych soli addycyjnych z kwasami w zasadę.

W związku wyjściowym o wzorze 4 X oznacza zwłaszcza grupę OH, grupę o wzorze  $-O-R^9$  albo  $-N(R^{10})R^{11}$ , przy czym  $R^9$  oznacza grupę alkilową, cykloalkilową, ewentualnie podstawioną grupę aryloalkilową albo ewentualnie podstawioną grupę aryloową,  $R^{10}$  oznacza atom wodoru, grupę alkilową, grupę cykloalkilową, ewentualnie podstawioną grupę aryloalkilową albo ewentualnie podstawioną grupę aryloową,  $R^{11}$  ma jedno ze znaczeń  $R^{10}$ , albo  $R^{10}$  i  $R^{11}$  razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, oznaczają ewentualnie podstawioną niearomatyczną grupę heterocykliczną.

Jako grupy alkilowe  $R^9$ ,  $R^{10}$  oraz  $R^{11}$  wchodzi w rachubę proste albo rozgałęzione grupy alkilowe o 1—11, zwłaszcza 1—5 atomach węgla. Jako grupy cykloalkilowe wchodzi w rachubę grupy cykloalkilowe o 3—9, zwłaszcza 5—8 atomach węgla.

Grupy aryloalkilowe zawierają w części arylovej do 12 atomów węgla a w części alkilowej 1—4 atomów węgla, zwłaszcza 6 atomów węgla w części arylovej i 1—4, a przede wszystkim 1 atom węgla w części alkilowej. Przykładowo wymienia się grupę benzylową, 2-fenylloetylową i grupę fenylpropylową, zwłaszcza grupę benzylową. Grupy aryloalkilowe są ewentualnie także podstawione, zwłaszcza monopodstawione w części arylovej, między innymi atomem chlorowca jak fluoru, chloru albo bromu, grupę alkilową i/albo alkoksylową o 1—4 atomach węgla. Przykładowo wymienia się grupy takie jak 4-chlorobenzylowa, 3-chlorobenzylowa, 4-bromobenzylowa, 2-fluorobenzylowa, 4-fluorobenzylowa, 4-metylobenzylowa albo grupa 4-metoksybenzylowa.

Jako ewentualnie podstawione grupy arylove wchodzi w rachubę grupy arylove o 6—10 atomach węgla, na przykład grupa fenylowa albo naftylowa, a zwłaszcza fenylowa. Grupy arylove są ewentualnie dalej podstawione w dowolnej pozycji, na przykład dwoma, a zwłaszcza jednym podstawnikiem, przy czym wyróżniają się pozycje korzystne pod względem energetycznym. Jako podstawniki wymienia się między innymi atomy chlorowca, na przykład fluoru i bromu, a zwłaszcza chloru, grupy alkilowe albo alkoksylowe zawierające każdorazowo 1—4 atomów węgla. Przykładami podstawionych grup aryloowych są grupy 2-chlorofenylowa, 3-chlorofenylowa, 4-chlorofenylowa, 3-bromofenylowa, 4-bromofenylowa, 4-fluorofenylowa, 3-metylofenylowa, 4-metylofenylowa, 3,4-dichlorofenylowa, 3-chloro-4-metylofenylowa, 4-metoksyfenylowa, 4-etoksyfenylowa, 3,4-dimetyloksyfenylowa, kumenylowa i grupa 4-chloro-1-naftylowa, a zwłaszcza grupy fenylowe podstawione atomami chlorowca.

Grupy arylove i aryloalkilowe mogą w pierścieniu zawierać także heteroatomy, na przykład atom azotu, tlenu albo siarki, i przykładowo są to grupa

3-pirydylowa, 2-(1-fenyl-4-pirazolilo)-etylowa oraz grupa 2-metylo-5-benzotiazolilowa.

Jako niearomatyczne grupy heterocykliczne wchodzi w rachubę grupy pochodzące od nasyconych i nienasyconych związków heterocyklicznych. Przykładowo wymienia się grupy takie jak morfolinowa, tiomorfolinowa, piperolidynowa, piperidynowa, piperazynowa, heksahydroazepin-1-yłowa, heksahydro-1H-1,4-diazebin-1-yłowa, 4-alkilo- albo 4-aryloalkilopiperazyn-1-yłowa jak grupa 4-metylo- albo 4-etylo- albo 4-benzylpiperazyn-1-yłowa, grupę dialkilopiperazyn-1-yłowa jak grupa 2,4-dimetylopiperazyn-1-yłowa, grupa 4-alkilo- albo 4-aryloalkilohexahydro-1H-1,4-diazebin-1-yłowa jak grupa 4-metylo- albo 4-etylo- albo 4-benzylhexahydro-1H-1,4-diazebin-1-yłowa, grupa 1,2,3,6-tetrahydropiryd-1-yłowa.

Cyklizację związków o wzorze ogólnym 4 do pirazolobenzodiazepinonów o wzorze ogólnym 3 prowadzi się w znany sposób. Cyklizację kwasów karboksylowych o wzorze 4 ( $X=OH$ ) prowadzi się na przykład przez ogrzewanie, przeważnie w obecności środka oddającego protony, w temperaturze 90—220°C, zwłaszcza 120—160°C, bez rozpuszczalnika albo zwłaszcza w obecności obojętnego rozpuszczalnika. Jako środki oddające protony wchodzi w rachubę nieorganiczne i organiczne kwasy, na przykład kwasy chlorowcowodorowe jak kwas chlorowodorowy, kwas fosforowy, p-toluenosulfonowy albo kwas octowy. Jako obojętne rozpuszczalniki stosuje się wodne albo bezwodne media jak toluen, ksylen, chlorobenzen, o-dichlorobenzen, trichlorobenzeny lub eter difenylowy. Odszczepianie wody w bezwodnym środowisku reakcji można ułatwić ewentualnie za pomocą oddzielacza wody albo przez dodanie środka suszącego, np. sita molekularne.

Cyklizację prowadzi się także ewentualnie za pomocą chemicznego środka kondensującego, przy czym jako etapy pośrednie tworzą się reaktywne pochodne kwasowe jak na przykład halogenki kwasowe, mieszane bezwodniki kwasowe, o-acylomoczniki albo aktywne estry. Jako chemiczne środki kondensujące wymienia się przykładowo dicykloheksylokarbodiimid, chloromrówczan etylu, chloromrówczan izopropylu, chloroacetonitryl albo tlenochlorek fosforu. Tę reakcję cyklizacji prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład tetrahydrofuranie, dioksanie, dimetyloformamidzie albo N-metylopirolidonie, w temperaturze —10—120°C zwłaszcza 0—60°C, ewentualnie w obecności zasady pomocniczej, na przykład bezwodnego węglanu metali alkalicznego, trietyloaminy albo pirydyny.

W przypadku estrów kwasu karboksylowego o wzorze 4 ( $X=O-R^9$ ) albo karboksamidów o wzorze 4/ $X=N(R^{10})R^{11}$ / cyklizację prowadzi się w temperaturze 0—200°C, zwłaszcza 20—160°C, bez rozpuszczalnika albo w obecności obojętnego rozpuszczalnika, ewentualnie w obecności zasadowego albo zwłaszcza kwasowego katalizatora, w czasie od 15 minut do 4 godzin. Jako rozpuszczalniki stosuje się przykładowo alkohole jak etanol albo glikol, etery jak dioksan albo eter difenylowy, węglowodory aromatyczne jak toluen, ksylen lub o-dichlorobenzen, albo dimetylosulfotlenek.

Jako katalizatory wymienia się katalizatory zasadowe jak alkanolany metali alkalicznych, np. metanolan sodowy albo tert-butanolan potasowy, albo zwłaszcza wodorek sodowy, albo katalizatory kwasowe jak organiczne albo nieorganiczne kwasy, np. kwas octowy, chlorooctowy, p-toluenosulfonowy, o-chlorobenzoesowy, kwas p-toluiowy, nikotynowy, trifluorooctowy, fumarowy, kwas chlorowodorowy, fosforowy lub wodorosiarczan potasowy, a zwłaszcza kwas benzoesowy, przy czym na mol związku wyjściowego stosuje się 2–3 moli katalizatora kwasowego. Jeżeli aminoester o wzorze ogólnym 4 ( $X = -O-R^9$ ) wytwarza się przez redukcję nitrozwiązku o wzorze ogólnym 5, w odpowiednich warunkach reakcji powstaje bezpośrednio związek tricykliczny o wzorze ogólnym 3. Korzystnie prowadzi się cyklizację związków aminowych o wzorze 4 ( $X = -N(R^{10})R^{11}$ ).

Wytwarzanie pochodnych kwasów anilinopirazolokarboksylowych o wzorze 4 prowadzi się przez redukcję nitrozwiązków o wzorze ogólnym 5, w którym  $R^1$  i  $R^2$  oraz  $X$  mają wyżej podane znaczenie.

Redukcję związków nitrowych prowadzi się zwykłymi metodami, na przykład podsiarczynem sodowym, wodzianem hydrazyny i niklem Raney'a albo wodorem w obecności katalizatorów jak niklu Raney'a albo palladu na węglu, pod ciśnieniem normalnym albo podwyższonym, w temperaturze pokojowej albo podwyższonej, w zwykłych rozpuszczalnikach jak w wodzie, alkoholach, eterach albo w lodowatym kwasie octowym, ewentualnie w obecności kwasów mineralnych jak kwasu chlorowodorowego albo nadchlorowego.

Wytwarzanie kwasów anilinopirazolokarboksylowych o wzorze ogólnym 4 ( $X = -OH$ ) prowadzi się znanymi metodami z odpowiednich pochodnych kwasowych o wzorze ogólnym 4 ( $X = -O-R^9$  albo  $-N(R^{10})R^{11}$ ), przez hydrolizę w środowisku kwasowym albo alkalicznym.

Wytwarzanie substancji wyjściowych o wzorze ogólnym 5 ( $X = -OH$ ) prowadzi się przez hydrolizę estrów albo amidów o wzorze ogólnym 5 ( $X = -O-R^9$  względnie  $-N(R^{10})R^{11}$ ) w środowisku kwasowym albo alkalicznym, w zwykłych warunkach. I odwrotnie, estry albo amidy o wzorze ogólnym 5 ( $X = -O-R^9$  względnie  $-N(R^{10})R^{11}$ ) otrzymuje się z kwasów o wzorze ogólnym 5 ( $X = -OH$ ) zwykłymi metodami, na przykład przez przeprowadzenie kwasu w halogenek kwasowy i jego reakcję ze związkiem o wzorze  $R^9-OH$ , np. odpowiednim alkoholem albo fenolem względnie odpowiednim alkoholanem albo fenolanem, albo z aminą o wzorze  $NH(R^{10})R^{11}$ .

Estry o wzorze ogólnym 5, zwłaszcza estry alkiłowe, względnie amidy o wzorze ogólnym 5 ( $X = -O-R^9$  względnie  $-N(R^{10})R^{11}$ ) otrzymuje się przez reakcję estrów kwasów aminopirazolokarboksylowych o wzorze ogólnym 6 względnie amidów kwasów aminopirazolokarboksylowych o wzorze ogólnym 6 ( $X = -O-R^9$  względnie  $-N(R^{10})R^{11}$ ) z o-chlorowconitrobenzenami, np. o-bromonitrobenzenem z dodatkiem katalizatorów miedziowych albo z o-chloronitrobenzenem, zwłaszcza z o-fluoronitrobenzenem albo z mieszaniną złożoną z o-chloro-

nitrobenzenu i o-fluoronitrobenzenu, jaka powstaje przy reakcji o-chloronitrobenzenu z fluorkiem potasowym, z dodatkiem środka deprotonującego, np. wodoru sodowego, węglanu potasowego albo trzyciorzędowej aminy.

Związki o wzorze ogólnym 6 wytwarza się przez redukcję zwykłymi metodami związków o wzorze ogólnym 7. Związki o wzorze ogólnym 7 otrzymuje się z odpowiednich, znanych z literatury albo wytwarzanych analogicznymi metodami nieznitrowanych kwasów pirazolokarboksylowych przez nitrowanie i ewentualnie ich przekształcenie w estry albo amidy. Niepodstawione karboksamidy o wzorze ogólnym 7 otrzymuje się przez hydrolizę odpowiednich nitryli, które wytwarza się sposobami znanymi z literatury z odpowiednich 5-chlorowcopirazoli i cyjanków.

Sposoby wytwarzania substancji wyjściowych opisane są na przykład w: H. A. De Wald i współpracownicy, J. Med. Chem. 16, 1346 (1973); opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3 939 161; opis patentowy St. Zjed. Am. 3 657 271; C. Musante, Gazz. chim. ital. 75, 121–136 (1945); C. A. Rojahn, Ber. Dt. Chem. Ges. 59, 607–611 (1926); L. B. Townsend i współpracownicy, J. Org. Chem. 39, 2023–2027 (1974); opis patentowy RFN nr DE-OS 22 50 316 oraz opis patentowy St. Zjed. Am. 3 553 209.

Do wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1' stosuje się odpowiednie substancje wyjściowe o wzorze 2' względnie  $HN(R^5)R^6$ .

Poniższe przykłady objaśniają bliżej sposób wytwarzania według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 3,5 g 4-chloroacetylo-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu, 8,1 g N-metylopiperazyny i 50 ml toluenu miesza się przez 2 godziny w temperaturze 80°C. Następnie dodaje się 60 ml rozcieńczonego roztworu wodorowęglanu sodowego, rozdziela warstwę, warstwę wodną wytrząsa jeszcze kilka razy z toluenem i zateża ją do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość miesza się ze 100 ml izopropanolu, sączy i przesącza zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość w ilości 4,0 g oczyszcza się przez wymieszanie z eterem etylowym i przekrystalizowanie z toluenu. Tak otrzymuje się 2,2 g 1,3-dimetylo-4-/(4-metylopiperazyn-1-yl)-acetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu o temperaturze topnienia 186–188°C.

Przykład II. 15,0 g 4-chloroacetylo-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu, 21 g N-metylopiperazyny i 70 ml dioksanu miesza się przez 1 godzinę w temperaturze 60°C, przy czym chromatogram cienkowarstwowy już po upływie 20 minut wykazuje całkowite prze-reagowanie, potem roztwór zateża się w próżni do sucha. Pozostałość zadaje się 150 ml izopropanolu i 40 ml wody, wkrapla 25 ml stężonego kwasu solnego, oziębia w łaźni lodowej i tak otrzymuje dwuchlorowodorek 1,3-dimetylo-4-/(4-metylopiperazyn-1-yl)-acetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu w mieszaninie z chlorowodorkiem N-metylopiperazyny. Chlorowodorki te rozpuszcza się w wodzie i chloroformie, 2 N ługiem sodowym doprowadza pH do 8,2, wytrząsa fazą

wodną wyczerpująco z chloroformem, roztwór chloroformowy suszy i zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Tak otrzymuje się 17,6 g 1,3-dimetylo-4-/(4-metylopiperazyn-1-ylo)-acetylo/-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(3,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu o temperaturze topnienia, po przekrystalizowaniu z toluenu, 186—188°C. Dwuchlorowodorek topnieje w temperaturze 222—224°C, z rozkładem, hemifumaran 257—258°C, z rozkładem, bursztynian 172—174°C.

Przez analogiczną reakcję 4-chloroacetylo-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu z morfoliną, N-benzylpiperazyną, N-etylopiperazyną, 1,3-dimetylopiperazyną, N,N,N'-trimetyloetylenodiaminą, N,N,N'-trietyloetylenodiaminą, N'-etylo-N,N-dimetyloetylenodiaminą względnie heksahydro-1-metylo-1H-1,4-diazepiną otrzymuje się: 1,3-dimetylo-4-morfolinoacetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo-(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on o temperaturze topnienia 201—203°C, 4-/(4-benzylpiperazyn-1-ylo)-acetylo/-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on o temperaturze topnienia 215—218°C, 4-/(4-etylopiperazyn-1-ylo)-acetylo/-1,3-dimetylo-1,3,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, o temperaturze topnienia 206—207°C, 4-/(2,4-dimetylopiperazyn-1-ylo)-acetylo/-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, o temperaturze topnienia 163—168°C, hemifumaran topnieje w 258—259°C (z rozkładem), 4-{/N-(2-dimetyloaminoetylo)-N-metyloamino/-acetylo}-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on o temperaturze topnienia 84—86°C, 4-/N-(2-dietyloaminoetylo)-N-etyloamino/-acetylo)-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on o temperaturze topnienia 139,5—141°C, 4-{/N-(3-dimetyloaminoetylo)-N-etyloamino/-acetylo}-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on o temperaturze topnienia 93—95,5°C, 4-/(heksahydro-4-metylo-1H-1,4-diazepin-1-ylo)-acetylo/1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, o temperaturze topnienia 135,5—138°C.

Przykład III. 2,0 g 4-chloroacetylo-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu, 0,55 g pirolidyny, 0,85 g zmielonego węgla sodowego i 15 ml absolutnego etanolu ogrzewa się przez 2 godziny w temperaturze wrzenia, sączy gorący roztwór i zateża go pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w dichlorometanie, organiczny roztwór przemycza wodą przy pH 7, zateża i tak otrzymuje 2,05 g 1,3-dimetylo-4-pirolidynoacetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu o temperaturze topnienia, po przekrystalizowaniu z toluenu, 114—116°C.

Przykład IV. 2 g 4-chloroacetylo-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu, 3,7 g piperidyny i 15 ml dioksanu miesza się przez 1 godzinę w temperaturze 80°C, po czym zateża pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowuje z układu izopropanol/woda oraz toluen/eter naftowy. Otrzymuje się 2,0 g 1,3-dimetylo-4-piperidynoacetylo-1,4,9,10-tetra-

hydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu o temperaturze topnienia 156—158°C.

Przez analogiczną reakcję 4-chloroacetylo-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu z pirolidyną, dietyloaminą, di-n-propyloaminą, di-n-butyloaminą, N-etylo-n-butyloaminą, dialliloaminą, heksahydroazepiną względnie N-metylo-n-butyloaminą otrzymuje się: 1,3-dimetylo-4-pirolidynoacetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on o temperaturze topnienia 114—116°C, 4-dietyloaminoacetylo-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on o temperaturze topnienia 142,5—144°C 4-/(heksahydroazepin-1-ylo)-acetylo/-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, o temperaturze topnienia 171—173°C.

Przykład V. 2,0 g 4-chloroacetylo-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu, 5,6 ml 40% wodnego roztworu dimetyloaminy i 10 ml dichlorometanu miesza się przez 2 godziny w temperaturze 35°C, po czym zadaje 0,35 g węgla sodowego i zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie dodaje się małą ilość wody, roztwór wytrząsa kilkakrotnie z chloroformem, chloroformowy roztwór suszy siarczanem sodowym i zateża do sucha. Tak otrzymuje się 1,9 g 4-dimetyloaminoacetylo-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu o temperaturze topnienia, po przekrystalizowaniu z toluenu, 173—179°C.

Przykład VI. 2,0 g 4-chloroacetylo-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu, 9 ml diizopropylaminy, 100 mg jodku potasowego i 15 ml dioksanu miesza się przez 70 godzin utrzymując w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, a następnie roztwór zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się wodą i rozcieńczonym kwasem solnym do pH 4, roztwór wytrząsa z metyloetyloketonem, klaruje go węglem aktywowanym i z wodnego roztworu, przy chłodzeniu lodem, wytrąca się rozcieńczonym ługiem sodowym przy pH 9,5 bezbarwne kryształy, które przekrystalizowuje się z mieszaniny eteru naftowego o temperaturze wrzenia 50—70°C i octanu etylu w stosunku 1:1. Tak otrzymuje się 1,8 g 4-diizopropylaminoacetylo-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu o temperaturze topnienia 154—156°C.

Przykład VII. Analogicznie do sposobu podanego w przykładzie II poddaje się reakcji 3,5 g 4-chloroacetylo-1-etylo-3-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu, 4,4 g N-metylopiperazyny i 20 ml dioksanu. Otrzymuje się 3,0 g 1-etylo-3-metylo-4-/(4-metylopiperazyn-1-ylo)-acetylo/-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu o temperaturze topnienia 145—146°C.

Przykład VIII. Sposobem analogicznym do podanego w przykładzie II otrzymuje się: 3-etylo-1-metylo-4-/(4-metylopiperazyn-1-ylo)-acetylo/-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, o temperaturze topnienia 214—216°C, 1-metylo-4-/(4-metylopiperazyn-1-ylo)-acetylo/-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, o temperaturze topnienia 198,5—200,5°C, 1,3-dime-

tylo-4-(3-(4-metylopiperazyn-1-ylo)-propionylo)-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on o temperaturze topnienia 105—110°C.

Przykład IX. Analogicznie do sposobu podanego w przykładzie V otrzymuje się 4-dimetyloaminoacetylo-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo-4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, o temperaturze topnienia ok. 80°C przez reakcję 4-chloroacetylo-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu, z dimetyloaminą.

Przykład X. Sposobem analogicznym do podanego w przykładzie IV otrzymuje się 1-metylo-4-pirolidynoacetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo-(4,3-b)-(1,5)benzodiazepin-10-on, o temperaturze topnienia 197—199°C przez reakcję 4-chloroacetylo-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu, z pirolidyną.

Poniższe doświadczenia służą do bliższego objaśnienia wytwarzania substancji wyjściowych (półproduktów).

A. Wytwarzanie pochodnych kwasu 4-(2-aminofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego.

**Doświadczenie 1.** Wytwarzanie 4-(2-aminofenyloamino)-N,N,1,3-tetrametylopirazolo-5-karboksamidu 85,4 g N,N,1,3-tetrametylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamidu, 8,5 g 10% palladu na węglu i 1100 ml metanolu poddaje się bezciśnieniowemu wodorowaniu przez 3,5 godziny w temperaturze 25°C w obiegowej aparaturze do wodorowania. Sączy się, roztwór zateża do sucha i pozostałość miesza z mieszaniną złożoną z 80 ml eteru naftowego o temperaturze wrzenia 50—70°C i 40 ml octanu etylu. Otrzymuje się 75 g 4-(2-aminofenyloamino)-N,N,1,3-tetrametylopirazolo-5-karboksamidu o temperaturze topnienia 137—139°C, a przy stanie następuje przekształcenie w produkt o temperaturze topnienia 171—172°C.

Analogicznie otrzymuje się 4-(2-aminofenyloamino)-N,1,3-trimetylopirazolo-5-karboksamid o temperaturze topnienia 151,5—152,5°C, 4-(2-aminofenyloamino)-N,N-dietylo-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksamid, o temperaturze topnienia 192—194°C, 1-(4-(2-aminofenyloamino)-1,3-dimetylopirazolo-5-ilo/-karbonylo) piperdyne, o temperaturze topnienia 211—212°C, 4-(2-aminofenyloamino)-1-etylo-N,N,3-trimetylopirazolo-5-karboksamid o temperaturze topnienia 144—145°C, 4-(2-aminofenylo)-1-izopropilo-N,N,3-trimetylopirazolo-5-karboksamid 4-(2-aminofenyloamino)-N,N,1-trimetylopirazolo-5-karboksamid, o temperaturze topnienia 142—144°C, 4-(2-aminofenyloamino)-1-etylo-N,N-dimetylopirazolo-5-karboksamid, 4-(2-aminofenyloamino)-1-izopropilo-N,N-dimetylopirazolo-5-karboksamid, 4-(2-aminofenyloamino)-3-etylo-N,N,1-trimetylopirazolo-5-karboksamid, o temperaturze topnienia 166—167°C, 4-(2-aminofenyloamino)-3-izopropilo-N,N,1-trimetylopirazolo-5-karboksamid, 4-(2-aminofenyloamino)-N,1,3-trimetylo-N-fenylpirazolo-5-karboksamid, o temperaturze topnienia 193—194°C przez redukcję grupy nitrowej z N,1,3-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamidu, N,N-dietylo-1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamidu, 1-(1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-ilo/-karbonylo)-piperdyne, 1-etylo-N,N,3-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pira-

zolo-5-karboksamidu, 1-izopropilo-N,N,3-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamidu, N,N,1-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamidu, 1-etylo-N,N-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamidu, 1-izopropilo-N,N-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamidu, 3-etylo-N,N,1-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamidu, 3-izopropilo-N,N,1-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamidu względnie N,1,3-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-N-fenylpirazolo-5-karboksamidu.

**Doświadczenie 2.** Wytwarzanie 4-(2-aminofenyloamino)-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksamidu.

8,6 g 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamidu w 400 ml etanolu wodoruje się analogicznie do sposobu podanego w doświadczeniu 1, w ciągu 1 godzinę w temperaturze 50°C przy użyciu 0,8 g 10% palladu na węglu. Sączy się, przesącza zateża do sucha, pozostałość przekształtuje ze 160 ml octanu etylu i 120 ml cykloheksanu i tak otrzymuje 7,1 g 4-(2-aminofenyloamino)-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksamidu o temperaturze topnienia 182—184°C, z rozkładem.

**Doświadczenie 3.** Wytwarzanie estru n-amyłowego kwasu 4-(2-aminofenyloamino)-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksylowego.

15 g estru n-amyłowego kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego w 250 ml etanolu wodoruje się przez 5 godzin w temperaturze pokojowej, w bezciśnieniowej aparaturze obiegowej do wodorowania przy użyciu 4 g 10% palladu na węglu, aż do momentu, gdy chromatogram cienkowarstwowy wykazuje ilościowe przebieganie. Odsącza się katalizator, roztwór zateża pod zmniejszonym ciśnieniem i jako oleistą pozostałość otrzymuje się 13,5 g estru n-amyłowego kwasu 4-(2-aminofenyloamino)-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksylowego.

Analogicznie otrzymuje się: ester metylowy kwasu 4-(2-aminofenyloamino)-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksylowego o temperaturze topnienia 100—101,5°C, ester etylowy kwasu 4-(2-aminofenyloamino)-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksylowego, ester fenylowy kwasu 4-(2-aminofenyloamino)-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksylowego z estru metylowego kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego, estru etylowego kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego względnie estru fenylowego kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego przez redukcję grupy nitrowej w metanolu.

**Doświadczenie 4.** Wytwarzanie kwasu 4-(2-aminofenyloamino)-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksylowego.

13 g estru n-amyłowego kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-aminofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego zadaje się w temperaturze pokojowej roztworem 2,9 g wodorotlenku sodowego w 100 ml odgazowanego etanolu i miesza całość przez 3 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie rozcieńczonym kwasem solnym doprowadza się pH roztworu do 9, oddestylowuje alkohol, wodny roztwór wytrząsa z dichlorometanem, ustawia pH na 7 i zateża w temperaturze 60°C pod zmniejszonym ciśnieniem.

Jako pozostałość otrzymuje się zmieszany z solami nieorganicznymi, częściowo oleisty kwas 4-(2-amino-fenyloamino)-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksylowy.

B Wytwarzanie pochodnych kwasu 4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego.

**Doświadczenie 5.** Wytwarzanie N,N,1,3-tetrametylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamidu.

Do roztworu 26,5 g 4-amino-N,N,1,3-tetrametylo-pirazolo-5-karboksamidu w 100 ml dimetyloformamidu dodaje się w atmosferze azotu 10,5 g wodoru sodowego (75% w oleju parafinowym), następnie do otrzymanej zawiesiny wkrapla się w ciągu 2 godzin w temperaturze 40–45°C roztwór 28 g 1-fluoro-2-nitrobenzenu w 25 ml dimetyloformamidu, miesza jeszcze przez 4 godziny w temperaturze 40°C, zobojętnia czerwony roztwór przez dodanie lodowatego kwasu octowego i oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddaje się destylacji z parą wodną, pozostałość rozpuszcza w mieszaninie dichlorometanu i metanolu w stosunku 9:1 i chromatografuje na żelu krzemionkowym. Tak otrzymuje się 35,0 g N,N,1,3-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamidu w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 144–146°C, po przekrystalizowaniu z octanu etylu.

Analogicznie otrzymuje się N,N-dietylo-1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamid o temperaturze topnienia 130–131°C, 1-(1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazol-5-ilo/-karbonylo)-piperdyne, o temperaturze topnienia 152–153°C, 1-etylo-N,N,3-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamid o temperaturze topnienia 97–98°C, 1-izopropilo-N,N,3-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamid, N,N,1-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamid, o temperaturze topnienia 138,5–140°C, 1-etylo-N,N-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamid, 1-izopropilo-N,N-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamid, 3-etylo-N,N,1-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamid o temperaturze topnienia 114–115°C względnie 3-izopropilo-N,N,1-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamid, z 4-amino-N,N-dietylo-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksamidu, 1-(4-amino-1,3-dimetylopirazol-5-ilo)-karbonylo/-piperdyne, 4-amino-1-etylo-N,N,3-trimetylopirazolo-5-karboksamidu, 4-amino-1-izopropilo-N,N,3-trimetylopirazolo-5-karboksamidu, 4-amino-N,N,1-trimetylopirazolo-5-karboksamidu, 4-amino-1-etylo-N,N-dimetylopirazolo-5-karboksamidu, 4-amino-1-izopropilo-N,N-dimetylopirazolo-5-karboksamidu, względnie 4-amino-3-etylo-N,N,1-trimetylopirazolo-5-karboksamidu względnie 4-amino-3-izopropilo-N,N,1-trimetylopirazolo-5-karboksamidu przez reakcję z 1-fluoro-2-nitrobenzenem.

**Doświadczenie 6.** Wytwarzanie N,N,1,3-tetrametylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamidu.

Do roztworu 2,0 g 4-amino-N,N,1,3-tetrametylopirazolo-5-karboksamidu w 20 ml dimetyloformamidu dodaje się w atmosferze azotu 1,1 g wodoru sodowego (75% w oleju parafinowym), a następnie 3,5 g

1-chloro-2-nitrobenzenu, po czym całość miesza przez 4 godziny w temperaturze 40°C i przez 24 godziny w temperaturze pokojowej, a następnie prze-rabia analogicznie do sposobu podanego w doświad-czeniu 5. Otrzymuje się 2,0 g N,N,1,3-tetrametylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamidu o temperaturze topnienia 144–146°C.

**Doświadczenie 7.** Wytwarzanie N,N,1,3-tetrametylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamidu.

2,0 g 4-amino-N,N,1,3-tetrametylopirazolo-5-karboksamidu, 2,0 g 1-fluoro-2-nitrobenzenu i 1,8 g N-etylmorfoliny ogrzewa się przez 12 godzin w temperaturze 150°C. Produkt reakcji zadaje się roz-cieńczyć kwasem solnym, krystaliczną pozosta-łość odsacza pod zmniejszonym ciśnieniem, suszy ją i miesza z małą ilością eteru naftowego o tempera-turze wrzenia 40°C. Otrzymuje się 2,5 g N,N,1,3-tetrametylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamidu o temperaturze topnienia 144–146°C, po przekrystalizowaniu z octanu etylu.

Analogicznie, z chlorowodoru 4-amino-N,1,3-trimetylopirazolo-5-karboksamidu, N-etylmorfoliny i 1-fluoro-2-nitrobenzenu otrzymuje się w postaci kryształów o barwie żółtej N,1,3-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamid o tem-peraturze topnienia 223–225°C.

**Doświadczenie 8.** Wytwarzanie 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamidu

Mieszaninę złożoną z 10,35 g chlorowodoru 4-amino-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksamidu, 22,4 g 1-bromo-2-nitrobenzenu, 15 g zmieszonego węglanu potasowego, 2,7 g chlorku miedzi (I) i 55 ml dime-tyloformamidu poddaje się działaniu ultradźwięków aż do shomogenizowania i ogrzewa przez 1 godzinę w temperaturze 90°C. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i po-ziostałość poddaje chromatografii na żelu krzemion-kowym eluując mieszaniną chlorku metylenu i me-tanolu w stosunku 93:7, po czym przekrystalizo-wuje z toluenu. Tak otrzymuje się 10,0 g 1,3-dime-tylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksami-du w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 232–233°C.

Analogicznie, przez reakcję chlorowodoru 4-ami-no-N,1,3-trimetylopirazolo-5-karboksamidu z 1-bro-mo-2-nitrobenzenem otrzymuje się N,1,3-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamid o temperaturze topnienia 223–225°C.

**Doświadczenie 9.** Wytwarzanie estru n-amyłowe-go kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pira-zolo-5-karboksylowego.

16 g estru etylowego kwasu 4-amino-1,3-dimety-lopirazolo-5-karboksylowego, 36 g 1-bromo-2-nitro-benzenu, 24 g bezwodnego węglanu potasowego i 150 ml alkoholu n-amyłowego ogrzewa się przez 12 godzin przy powolnym oddestylowaniu przez krótką kolumnę wody reakcyjnej, przy czym do-daje się każdorazowo w 4 porcjach 8,2 g sproszko-wanej miedzi oraz 8,2 g jodku miedzi (I). Ochłod-zoną mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 250 ml octanu etylu, odsacza nieorganiczne sole, zateża i otrzymaną pozostałość poddaje chromatografii na kolumnie z żelu krzemionkowego stosując jako elu-ent mieszaninę eteru naftowego o temperaturze

wrzenia 50/70°C i octanu etylu w stosunku 4:1. Przez transestryfikację z rozpuszczalnikiem w czasie reakcji wyodrębnia się jako frakcję główną nie odpowiedni ester etylowy, lecz 20 g oleistego estru n-amyłowego kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego o temperaturze topnienia 60—62°C, po przekrystalizowaniu z mieszaniny metanolu z wodą

**Doświadczenie 10.** Wytwarzanie kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego.

4,05 g estru n-amyłowego kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego, wytworzonego według doświadczenia 9, i roztwór 0,7 g wodorotlenku sodowego w 80 ml etanolu miesza się w atmosferze azotu przez 4 godziny w temperaturze 40°C. Lodowatym kwasem octowym roztwór doprowadza się do pH 9—10, zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadaje wodą, wytrząsa z dichlorometanem i roztwór wodny zakwasza rozcieńczonym kwasem solnym. Tak otrzymuje się 2,7 g kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego o temperaturze topnienia 253—254°C, z rozkładem.

**Doświadczenie 11.** Wytwarzanie chlorku kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego.

2,6 g kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego i 10 ml chlorku tionylu miesza się przez 3 godziny w temperaturze 80°C, potem roztwór zatęża i zadaje 3 razy 10 ml toluenu, po czym ponownie zatęża. Tak otrzymuje się w postaci pomarańczowego oleju 2,9 g chlorku kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego, o temperaturze topnienia 98—99°C, po krystalizacji z eteru naftowego.

**Doświadczenie 12.** Wytwarzanie estru fenyłowego kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego

Chlorek kwasu karboksylowego otrzymany w doświadczeniu 11 ogrzewa się przez 30 minut w temperaturze 80°C z 5 ml absolutnego dioksanu i 1,6 g fenolanu sodowego. Następnie roztwór sączy się i zatęża, po czym zadaje toluenem, wytrząsa kilkakrotnie z wodą i oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 3,0 g estru fenyłowego kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego w postaci oleju.

**Doświadczenie 13.** Wytwarzanie estru metylowego kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego.

13,0 g estru metylowego kwasu 4-amino-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksylowego, 32,0 g 1-bromo-2-nitrobenzenu, 10,7 g bezwodnego węglanu potasowego, 8,0 g chlorku miedzi (I) dodawanego w 3 porcjach i 75 ml dimetyloformamidu ogrzewa się przez 9 godzin w temperaturze 150°C, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość poddaje chromatografii na żelu krzemionkowym stosując jako eluent mieszaninę cykloheksanu i octanu etylu w stosunku 1:1. Tak otrzymuje się 3,1 g estru metylowego kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego o temperaturze topnienia 127—129°C i jako produkt uboczny 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofeny-

loamino)-pirazol o temperaturze topnienia 171—173°C.

**Doświadczenie 14.** Wytwarzanie N,1,3-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-N-fenylpirazolo-5-karboksamid.

Do roztworu 2,95 g chlorku kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego w 10 ml dioksanu wkrapla się 2,7 g N-metyloaminy i całość ogrzewa przez 1 godzinę w temperaturze 90°C. Roztwór reakcyjny zatęża się pod zmniejszonym ciśnieniem, zadaje wodą i małą ilością rozcieńczonego kwasu solnego. Tak otrzymuje się 3,1 g N,1,3-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-N-fenylpirazolo-5-karboksamid, o temperaturze topnienia 154—158°C.

Analogicznie, przez reakcję chlorku kwasowego z dietyloaminą, piperydyną albo metyloaminą, otrzymuje się: N,N-dietylo-1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamid, o temperaturze topnienia 130—131°C, 1-(1,3-dimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-ilo/-karbonylo)-piperydynę o temperaturze topnienia 151—152°C N,1,3-trimetylo-4-(2-nitrofenyloamino)-pirazolo-5-karboksamid, o temperaturze topnienia 223—225°C.

**C.** Wytwarzanie pochodnych kwasu 4-aminopirazolo-5-karboksylowego.

**Doświadczenie 15.** Wytwarzanie 4-amino-N,N,1,3-tetrametylopirazolo-5-karboksamid.

19,0 g N,N,1,3-tetrametylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid w 400 ml metanolu wodoruje się w obecności 2,0 g 10% palladu na węglu przez 8 godzin w temperaturze pokojowej, w autoklawie przy ciśnieniu wodoru 8000—11000 kPa. Następnie sączy się, oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i tak otrzymuje 16,1 g krystalicznego 4-amino-N,N,1,3-tetrametylopirazolo-5-karboksamid o temperaturze topnienia, po przekrystalizowaniu z octanu etylu, 116—118°C.

Analogicznie otrzymuje się 4-amino-N,1,3-trimetylopirazolo-5-karboksamid; chlorowodorek topnieje w temperaturze 242—244°C, 4-amino-1-etylo-N,N,3-trimetylopirazolo-5-karboksamid o temperaturze topnienia 81—82°C, 4-amino-N,N-dietylo-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksamid, 1-(4-amino-1,3-dimetylopirazolo-5-ilo)-karbonylo/-piperydynę, 4-amino-N,N,1-trimetylopirazolo-5-karboksamid, o temperaturze topnienia 127—133°C, 4-amino-1-etylo-N,N-dimetylopirazolo-5-karboksamid, 4-amino-1-izopropilo-N,N-dimetylopirazolo-5-karboksamid, 4-amino-3-etylo-N,N,1-trimetylopirazolo-5-karboksamid względnie 4-amino-3-izopropilo-N,N,1-trimetylopirazolo-5-karboksamid przez wodorowanie N,1,3-trimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid, 1-etylo-N,N,3-trimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid, N,N-dietylo-1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid, 1-(1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-ilo)-karbonylo/-piperydynę, N,N,1-trimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid, 1-etylo-N,N-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid, 1-izopropilo-N,N-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid, 3-etylo-N,N,1-trimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid względnie 3-izopropilo-N,N,1-trimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid.

**Doświadczenie 16.** Wytwarzanie 4-amino-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksamid.

a) 10,5 g 1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamidu w 150 ml metanolu wodoruje się przez 2 godziny w temperaturze 70°C w autoklawie przy ciśnieniu wodoru 5000 kPa, w obecności 1,0 g 10% palladu na węglu. Następnie sączy się i zateża do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Wolną zasadę o temperaturze topnienia 155—157°C, po przekrystalizowaniu z układu octan etylu/cykloheksan, rozpuszcza się w etanolu i eterowym roztworem chlorowodoru wytrąca się 7,4 g chlorowodoru o temperaturze topnienia 232—234°C, z rozkładem.

b) Do zawiesiny 2,0 g 1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamidu i około 0,2 g wilgotnego niklu Raney'a w 15 ml etanolu wkrapla się w temperaturze 60—75°C 1,1 ml wodzianu hydrazyny, po czym roztwór utrzymuje się przez 1,5 godziny w stanie wrzenia, sączy, zateża pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha i eterowym roztworem chlorowodoru wytrąca się 1,3 g chlorowodoru o temperaturze topnienia 232—234°C, z rozkładem.

**Doświadczenie 17.** Wytwarzanie estru etylowego kwasu 4-amino-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksylowego.

20 g estru etylowego kwasu 1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksylowego w 250 ml etanolu wodoruje się przez 5,5 godzin w temperaturze pokojowej w beczciśnieniowej aparaturze obiegowej do wodorowania, w obecności 4 g 10% palladu na węglu. Roztwór zateża się i pozostałość, przez dodanie eteru naftowego o temperaturze wrzenia 50—70°C, doprowadza się do krystalizacji. Otrzymuje się 15,6 g estru etylowego kwasu 4-amino-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksylowego o temperaturze topnienia 55,5—56,5°C.

Analogicznie, z estru metylowego kwasu 1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksylowego względnie estru n-amyłowego kwasu 1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksylowego otrzymuje się: ester metylowy kwasu 4-amino-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksylowy o temperaturze topnienia 76—78°C; chlorowodorek topnieje w temperaturze 183—185°C, z rozkładem, względnie ester n-amyłowy kwasu 4-amino-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksylowego którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 131—133°C.

D. Wytwarzanie pochodnych kwasu 4-nitropirazolo-5-karboksylowego.

**Doświadczenie 18.** Wytwarzanie N,N,1,3-tetrametylo-4-nitropirazolo-5-karboksamidu.

Roztwór 40 g chlorku kwasu 1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksylowego w 50 ml dichlorometanu wkrapla się w temperaturze 10—20°C, przy chłodzeniu, do 43 g 40% wodnego roztworu dimetyloaminy, miesza jeszcze przez 20 minut, alkaliczuje węglanem potasowym, oddziela warstwę organiczną, a warstwę wodną wytrząsa z dichlorometanem. Roztwór organiczny suszy się, zateża, a pozostałość rozciera z eterem naftowym o temperaturze wrzenia 40—70°C i tak otrzymuje 38,3 g N,N,1,3-tetrametylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid o temperaturze topnienia 57—59,5°C, który przy przekrystalizowaniu z cykloheksanu przekształca się w produkt o temperaturze topnienia 114—115,5°C.

Analogicznie, z odpowiednich chlorków kwasów 4-nitropirazolo-5-karboksylowych i amin otrzymuje

się: N,1,3-trimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid o temperaturze topnienia 158—160°C, 1-etylo-N,N,3-trimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid o temperaturze topnienia 59—60,5°C, 1-(1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-ilo)-karbonylo/-piperydyne, N,N,1-trimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid o temperaturze topnienia 104—119°C, 1-etylo-N,N-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid, 1-izopropilo-N,N-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid, 3-etylo-N,N,1-trimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid o temperaturze topnienia 91—92°C, 3-izopropilo-N,N,1-trimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid względnie 4-(1-etylo-3-metylo-4-nitropirazolo-5-ilo)-karbonylo/-morfolinę.

**Doświadczenie 19.** Wytwarzanie 1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid.

27,2 g 1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karbonitrylu i 65 ml stężonego kwasu siarkowego miesza się przez 6 godzin w temperaturze 80°C, po czym wylewa do 700 g wody z lodem. Odsącza się osad, rozprasza go w lodowatej wodzie i zobojętnia wodorowęglanem sodowym. Tak otrzymuje się 27,3 g 1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksamid o temperaturze topnienia 164—165°C.

**Doświadczenie 20.** Wytwarzanie estru etylowego kwasu 1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksylowego.

Do 37 g kwasu 1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksylowego dodaje się porcjami 44,6 g pięciochlorku fosforu, przy czym mieszanina reakcyjna stopniowo przechodzi w stan ciekły. Miesza się ją przez 1 godzinę przy ogrzewaniu na łaźni o temperaturze 100°C, po czym zateża w wyparce obrotowej, dodaje się 3 razy toluen i ponownie zateża. Do krystalicznej pozostałości stanowiącej chlorek kwasu 1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksylowego dodaje się przy chłodzeniu 37 ml absolutnego etanolu, ogrzewa przez 1 godzinę w temperaturze 50°C, roztwór zateża pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadaje 300 ml octanu etylu, wytrząsa z roztworem wodorowęglanu sodowego i zateża. Tak otrzymuje się 41,2 g estru etylowego kwasu 1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksylowego o temperaturze topnienia 47—48°C.

Analogicznie, z chlorku kwasu 1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksylowego i odpowiedniego alkoholu otrzymuje się ester metylowy kwasu 1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksylowego o temperaturze topnienia 71—72°C względnie ester n-amyłowy kwasu 1,3-dimetylo-4-nitropirazolo-5-karboksylowego, w postaci oleju.

**Doświadczenie 21.** Wytwarzanie kwasu 1-metylo-4-nitropirazolo-5-karboksylowego.

18,8 g kwasu 1-metylopirazolo-5-karboksylowego o temperaturze topnienia 227—228°C miesza się z mieszaniną złożoną z 23,5 g 100% kwasu azotowego i 17 ml 25% oleum przez 8 godzin w temperaturze 55—60°C i przez 4,5 godziny w temperaturze 70—75°C. Mieszaninę reakcyjną wylewa się na lód, ekstrahuje mieszaniną dichlorometanu i etanolu o stosunku 9:1, po czym zateża. Otrzymuje się 27 g kwasu 1-metylo-4-nitropirazolo-5-karboksylowego o temperaturze topnienia 162—164°C, z rozkładem, po przekrystalizowaniu z octanu etylu.

**Doświadczenie 22.** Wytwarzanie kwasu 3-izopropyl-1-metylo-4-nitropirazolo-5-karboksylowego.

a) Do roztworu 23,0 g sodu w 290 ml absolutnego etanolu wkrapla się w temperaturze 6–20°C, przy lekkim chłodzeniu, mieszaniny 148 g szczawianu dwuetylowego i 86 g acetonu, po czym pozostawia krystalizującą mieszaninę przez noc. Następnie rozcieńcza się 500 ml etanolu, sączy i tak otrzymuje 185 g 5-metylo-2,4-dwuketokapronianu sodowego.

b) do 180 g soli sodowej z a) w 800 ml etanolu wkrapla się 44,6 g lodowatego kwasu octowego w 200 ml etanolu i w temperaturze –3–0°C 52,9 g wodzianu hydrazyny, oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadaje wodą i ekstrahuje chloroformem. Oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, zadaje toluenem, zateża, suszy krystaliczną pozostałość nad parafiną i miesza ją za pomocą mieszadła turbinowego z 600 ml wody z lodem. Otrzymuje się 141 g estru etylowego kwasu 5-izopropylpirazolo-3-karboksylowego o temperaturze topnienia 70,5–71°C, po przekrystalizowaniu z wody.

c) 5,9 g estru z b) i 4,1 g siarczanu dwumetylowego ogrzewa się przez 2,5 godziny w temperaturze 90°C, po czym wkrapla 18 ml 6 N ługu sodowego, miesza przez 2,5 godziny w temperaturze 80°C, zakwasza na ciepło stężonym kwasem solnym, odsacza osad i miesza go z wodą i lodem. Otrzymuje się 4,1 g kwasu 3-izopropyl-1-metylopirazolo-5-karboksylowego o temperaturze topnienia 159–160°C, po przekrystalizowaniu z układu dioksa cykloheksan.

d) 4 g kwasu karboksylowego z c), 3,6 ml 100% kwasu azotowego oraz 4,2 ml 25% oleum miesza się przez 20 godzin w temperaturze 60°C i przez 48 godzin w temperaturze pokojowej. Wylewa się na lód i otrzymuje kwas 3-izopropyl-1-metylo-4-nitropirazolo-5-karboksylowy.

**E.** Wytwarzanie 4-chlorowcoalkanoilotetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onów.

**Doświadczenie 23.** Wytwarzanie 4-chloroacetylo-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu.

Do 2,9 g 1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu, 6 g bezwodnego węglanu potasowego, 40 ml dioksanu i 20 ml toluenu wkrapla się w ciągu 30 minut w temperaturze 70–80°C roztwór 2,1 g chlorku chloroacetylu w 10 ml toluenu i miesza jeszcze przez 2 godziny w tej temperaturze. Zateża się do sucha, pozostałość wygotowuje 3 razy z chloroformem, stosując każdorazowo 25 ml i przesącz zateża do sucha. Otrzymuje się 3,6 g 4-chloroacetylo-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu o temperaturze topnienia 246–248°C, z rozkładem.

**Doświadczenie 24.** Wytwarzanie 4-chloroacetylo-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu.

Do wrzącego roztworu 2,3- g 1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu w 30 ml absolutnego dioksanu wkrapla się w ciągu 40 minut równocześnie 2 g chlorku chloroacetylu i 2 g trietyloaminy, po czym miesza dalej przez 3 godziny. Następnie chłodzi się mieszaninę reak-

cyjną, sączy, przesącz zateża do sucha i poddaje chromatografii na kolumnie z żelu krzemionkowego stosując jako eluent mieszaninę eteru naftowego i octanu etylu o stosunku 1:1. Po przekrystalizowaniu z toluenu otrzymuje się 2,0 g 4-chloroacetylo-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu o temperaturze topnienia 246–248°C, z rozkładem.

**Doświadczenie 25.** Wytwarzanie 4-chloroacetylo-1-etylo-3-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu.

6,7 g 1-etylo-3-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu, 4,0 g chlorku chloroacetylu, 10 g bezwodnego węglanu potasowego i 70 ml suchego dioksanu miesza się w atmosferze azotu przez 1 godzinę w temperaturze 80°C, po czym sączy na ciepło i osad nieorganicznych soli miesza 3 razy z gorącym chloroformem. Przesącze organiczne zateża się do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość miesza z wodą i roztworem wodorowęglanu sodowego przy pH 6, przemycwa wodą i suszy w temperaturze 50°C pod zmniejszonym ciśnieniem. Tak otrzymuje się 8,7 g 4-chloroacetylo-1-etylo-3-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu o temperaturze topnienia 208–209,5°C.

Analogicznie otrzymuje się 4-chloroacetylo-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on o temperaturze topnienia 246–248°C, z rozkładem, 4-chloroacetylo-3-etylo-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, o temperaturze topnienia 217–218,5°C, 4-chloroacetylo-3-izopropyl-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, 4-chloroacetylo-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, o temperaturze topnienia 245–246°C, z rozkładem, 4-chloroacetylo-1-etylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, 4-chloroacetylo-1-izopropyl-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on przez reakcję chlorku chloroacetylu z 1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem, 3-etylo-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem, 3-izopropyl-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem, 1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem, 1-etylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem względnie 1-izopropyl-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem.

**Doświadczenie 26.** Wytwarzanie 4-(3-chloropropionylo)-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu.

5,0 g 1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu, 5,2 g chlorku 3-chloropropionyłu, 11 g zmielonego węglanu potasowego i 60 ml absolutnego dioksanu miesza się przez 1,5 godziny w temperaturze 50–60°C, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się wodą z lodem i kwasem solnym do pH 6, pozostawia w lodówce na noc i otrzymany osad przekrystalizowuje z układu octan etylu/cykloheksan. Otrzymuje się 5,3 g 4-(3-chloropropionylo)-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetra-

hydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu o temperaturze topnienia 205—206,5°C, z rozkładem.

Analogicznie otrzymuje się: 4-(3-chloropropionylo)-1-etylo-3-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, 4-(3-chloropropionylo)-1-izopropiulo-3-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, 4-(3-chloropropionylo)-3-etylo-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, 4-(3-chloropropionylo)-3-izopropiulo-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, 4-(3-chloropropionylo)-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, 4-(3-chloropropionylo)-1-etylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, 4-(3-chloropropionylo)-1-izopropiulo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, przez reakcję chlorku 3-chloropropionylu z 1-etylo-3-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem, 1-izopropiulo-3-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem, 3-etylo-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem, 3-izopropiulo-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem, 1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem, 1-etylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem względnie 1-izopropiulo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem.

**Doświadczenie 27.** Sposobem analogicznym do podanego w doświadczeniu 25 otrzymuje się: 4-(2-chloropropionylo)-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, 4-(2-chloropropionylo)-1-etylo-3-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, 4-(2-chloropropionylo)-1-izopropiulo-3-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, 4-(2-chloropropionylo)-3-etylo-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, 4-(2-chloropropionylo)-3-izopropiulo-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, 4-(2-chloropropionylo)-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, 4-(2-chloropropionylo)-1-etylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, 4-(2-chloropropionylo)-1-izopropiulo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, przez reakcję chlorku 2-chloropropionylu z 1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem, 1-etylo-3-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem, 1-izopropiulo-3-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem, 3-etylo-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem, 3-izopropiulo-1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem, 1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem, 1-etylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem względnie 1-izopropiulo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem oraz 4-(4-chlorobutyrylo)-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on względnie 4-(5-chlorowalerylo)-1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on przez reakcję chlorku 4-chlorobutyrylu względnie chlorku 5-chloro-

rowalerylu z 1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onem.

F. Wytwarzanie tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onów.

**Doświadczenie 28.** Wytwarzanie 1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu.

7,1 g 4-(2-aminofenyloamino)-N,N,1,3-tetrametylopirazolo-5-karboksamidu, 4,7 g kwasu benzoowego i 8 ml suchego ksylenu ogrzewa się przez 75 minut w temperaturze wrzenia, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Poj zostalosc rozpuszcza się w 70 ml chloroformu, organiczny roztwór przemywa ługiem sodowymi wodą, suszy go siarczanem magnezowym i sączy przez warstwę żelu krzemionkowego. Otrzymuje się 5,45 g 1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 189—190°C.

Cyklizacja przebiega analogicznie, jeżeli zamiast kwasu benzoowego użyje się inne średnio silne kwasy jak kwas o-chlorobenzoowy, kwas nikotynowy, m-toluilowy lub kwas chlorooctowy.

**Doświadczenie 29.** Wytwarzanie 1-etylo-3-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu.

Stop złożony z 14,3 g 4-(2-aminofenyloamino)-1-etylo-N,N,3-trimetylopirazolo-5-karboksamidu i 9,1 g kwasu benzoowego miesza się przez 2,5 godziny w temperaturze 150°C, po czym zadaje na ciepło 50 ml chloroformu, otrzymany roztwór miesza z roztworem wodorowęglanu sodowego i wodą, a potem zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostalosc poddaje się chromatografii na kolumnie z żelu krzemionkowego stosując jako eluent mieszaninę eteru naftowego o temperaturze wrzenia 50/70°C i octanu etylu w stosunku 3:7. Otrzymuje się 8,2 g 1-etylo-3-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu w postaci żółtych kryształów o temperaturze topnienia 161—162°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się: 1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, przez ogrzewanie w obecności kwasu benzoowego 4-(2-aminofenyloamino)-N,N-dietylo-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksamidu, 4-(2-aminofenyloamino)-N,1,3-trimetylo-N-fenylpirazolo-5-karboksamidu, 1-(4-(2-aminofenyloamino)-1,3-dimetylopirazol-5-ilo/-karbonylo)-piperidyny albo 4-(2-aminofenyloamino)-N,1,3-trimetylopirazolo-5-karboksamidu.

**Doświadczenie 30.** Wytwarzanie 1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu.

8,3 g 4-(2-aminofenyloamino)-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksamidu i 8,4 g kwasu benzoowego ogrzewa się przez 45 minut w temperaturze 125°C. Oziębiony stop miesza się z rozcieńczonym roztworem wodorowęglanu sodowego odsacza się żółty osad pod zmniejszonym ciśnieniem i przemywa go wodą. Otrzymuje się 7,1 g 1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu o temperaturze topnienia — po przekształtowaniu z octanu etylu — 189—190°C.

**Doświadczenie 31.** Wytwarzanie 1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu.

2,0 g estru metylowego kwasu 4-(2-aminofenyloamino)-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksylowego i 2,0 g kwasu benzoowego ogrzewa się przez 1 godzinę w temperaturze 120°C i następnie przez 2 godziny w temperaturze 140°C, po czym chromatogram cienkowarstwowy wykazuje całkowite prze-reagowanie. Oziębiony stop miesza się z gorącym roztworem wodorowęglanu sodowego, odsączony pod zmniejszonym ciśnieniem osad w ilości 1,55 g przekrystalizowuje się z octanu etylu i cykloheksanu. Otrzymuje się 1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazo-  
zolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on o temperaturze topnienia 189—190°C.

Analogicznie otrzymuje się: 1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on przez ogrzewanie w obecności kwasu benzoowego estru etylowego kwasu 4-(2-aminofenyloamino)-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksylowego względnie estru n-amyloвого kwasu 4-(2-aminofenyloamino)-1,3-dimetylopirazolo-5-karboksylowego.

**Doświadczenie 32.** Sposobem analogicznym do po-danego w doświadczeniu 28 otrzymuje się: 1-izoprop-  
ylo-3-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)-benzodiazepin-10-on, 3-etylo-1-metylo-1,4,9,10-tetra-  
hydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, o tem-  
peraturze topnienia 164—165°C, 3-izopropyl-1-me-  
tylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiaz-  
epin-10-on, 1-metylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo-  
(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-on, o temperaturze top-  
nienia 201—203°C, 1-etylo-1,4,9,10-tetrahydropirazo-  
lo(4,3-b)(1,5)-benzodiazepin-10-on, 1-izopropyl-  
1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-  
-10-on przy ogrzewaniu w ksylenie w obecności  
kwasu benzoowego, 4-(2-aminofenyloamino)-1-  
-izopropyl-N,N,3-trimetylopirazolo-5-karboksami-  
du, 4-(2-aminofenyloamino)-3-etylo-N,N,1-trimety-  
lopirazolo-5-karboksamidu, 4-(2-aminofenyloamino)-  
-3-izopropyl-N,N,1-trimetylopirazolo-5-karboksa-  
midu, 4-(2-aminofenyloamino)-N,N,1-trimetylopira-  
zolo-5-karboksamidu, 4-(2-aminofenyloamino)-  
-1-etylo-N,N-dimetylopirazolo-5-karboksamidu  
względnie 4-(aminofenyloamino)-1-izopropyl-N,N-  
-dimetylopirazolo-5-karboksamidu.

**Doświadczenie 33.** Wytwarzanie 1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu.

W obiegowej aparaturze do wodorowania 2,4 g estru fenylowego kwasu 1,3-dimetylo-4-(2-nitrofe-  
nyloamino)-pirazolo-5-karboksylowego w 150 ml  
toluenu i 5 ml lodowatego kwasu octowego wodo-  
ruje się w temperaturze pokojowej przez 2,1 godziny  
w obecności 0,75 g 10% palladu na węglu. Następnie  
sączy się, roztwór zateża pod zmniejszonym ciśnie-  
niem i pozostałość poddaje chromatografii na ko-  
lumnii z żelu krzemionkowego eluując mieszaniną  
eteru naftowego o temperaturze wrzenia 50/70°C  
i octanu etylu w stosunku 1:1. Otrzymuje się 1,1 g  
1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)-  
benzodiazepin-10-onu o temperaturze topnienia  
189—190°C.

Jeżeli wodorowanie estru fenylowego prowadzi się bez dodatku lodowatego kwasu octowego, przy

powolnym pochłanianiu wodoru tworzy się ester fenylo-  
wy kwasu 4-(2-aminofenyloamino)-1,3-dime-  
tylopirazolo-5-karboksylowego, w którym po doda-  
niu lodowatego kwasu octowego następuje zamknię-  
cie pierścienia do pirazolobenzodiazepinonu.

**Doświadczenie 34.** Wytwarzanie 1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetrahydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu.

Kwas 4-(2-aminofenyloamino)-1,3-dimetylopirazo-  
lo-5-karboksylowy, stanowiący pozostałość z do-  
świadczenia 4, zadaje się 80 ml suchego dioksanu  
i 8,3 g trietyloaminy, potem wkrapla w temperaturze  
0°C w ciągu 15 minut 8,8 g chloromrówczanu etylu  
i miesza jeszcze przez 1,5 godziny przy ogrzewaniu  
w temperaturze pokojowej. Roztwór reakcyjny za-  
daje się roztworem wodorowęglanu sodowego, zate-  
ża do sucha i pozostałość wygotowuje z chloroformem.  
Zateża się i pozostałość chromatografuje na  
kolumnii z żelu krzemionkowego stosując jako  
eluent mieszaninę eteru naftowego o temperaturze  
wrzenia 50/70°C i octanu etylu w stosunku 1:1.  
Tak otrzymuje się 7,5 g 1,3-dimetylo-1,4,9,10-tetra-  
hydropirazolo(4,3-b)(1,5)benzodiazepin-10-onu o tem-  
peraturze topnienia, po przekrystalizowaniu z tolu-  
enu, 189—190°C.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania podstawionych pirazolo-  
benzodiazepinonów o wzorze ogólnym 1, w którym  
R<sup>1</sup> oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla,  
R<sup>2</sup> oznacza atom wodoru albo grupę alkilową o 1—4  
atomach węgla, R<sup>3</sup> oznacza grupę o wzorze  
-CO-A-R<sup>4</sup>, R<sup>4</sup> oznacza grupę o wzorze -N(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>,  
a R<sup>5</sup> oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla  
albo grupę alkenylową o 3—5 atomach węgla, R<sup>6</sup>  
ma jedno ze znaczeń R<sup>5</sup> albo oznacza grupę o wzorze  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N(R<sup>7</sup>)R<sup>8</sup>, albo R<sup>5</sup> i R<sup>6</sup> razem z atomem  
azotu, do którego są przyłączone, oznaczają grupę  
morfolinową, piperolidynową, piperidynową, heksa-  
hydroazepin-1-ylową, ewentualnie podstawioną w  
pozycji 4 przez grupę metylową albo etylową albo  
przez grupę benzylową grupę piperazyn-1-ylową,  
grupę 2,4-dimetylo-piperazyn-1-ylową albo podsta-  
wioną w pozycji 4 przez grupę metylową lub ety-  
lową grupę heksahydro-1H-1,4-diazepin-1-ylową  
R<sup>7</sup> oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla,  
R<sup>8</sup> oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla.  
A oznacza prostą albo rozgałęzioną grupę alkileno-  
wą o 1—5 atomach węgla, zaś m oznacza liczbę 2  
albo 3, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, zna-  
mienny tym, że chlorowcoalkanoilopirazolobenzodi-  
azepinon o wzorze ogólnym 2, w którym R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> oraz  
A mają wyżej podane znaczenie, a Hal oznacza  
atom chlorowca, poddaje się reakcji z drugorzędo-  
wą aminą o wzorze ogólnym HN(R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, w którym  
R<sup>5</sup> i R<sup>6</sup> mają wyżej podane znaczenie, i ewentualnie  
następnie otrzymaną zasadę, przeprowadza się w  
sole addycyjne z kwasami albo otrzymaną sól addy-  
cyjną z kwasem przeprowadza się w wolną zasadę  
albo w farmakologicznie dopuszczalne sole addy-  
cyjne z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że  
związek o wzorze 2, w którym R<sup>1</sup> oznacza grupę  
metylową, R<sup>2</sup> oznacza grupę metylową, Hal oznacza  
atom chlorowca i A oznacza prostą grupę alkileno-

wą o 1 lub 2 atomach węgla poddaje się reakcji z aminą o wzorze  $\text{HN}(\text{R}^5)\text{R}^6$  w którym  $\text{R}^5$  oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla albo grupę alkenylową o 3—5 atomach węgla,  $\text{R}^6$  ma jedno ze znaczeń  $\text{R}^5$  albo  $\text{R}^5$  i  $\text{R}^6$  razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, oznaczają grupę pirolidynową, piperidynową, heksahydroazepin-1-ylową, podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową lub etylową grupę piperazyn-1-ylową albo podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową lub etylową grupę heksahydro-1H-1,4-diazepin-1-ylową, i ewentualnie otrzymaną zasadę przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem, albo otrzymaną sól addycyjną z kwasem przeprowadza w wolną zasadę, albo przeprowadza w farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania podstawionych pirazolo-benzodiazepinonów o wzorze ogólnym 1', w którym  $\text{R}^1$  oznacza grupę metylową,  $\text{R}^2$  oznacza atom wodoru, grupę metylową lub etylową,  $\text{R}^3$  oznacza grupę o wzorze  $-\text{CO}-\text{A}'-\text{R}^4$ ,  $\text{R}^4$  oznacza grupę o wzorze  $-\text{N}(\text{R}^5)\text{R}^6$ , a  $\text{R}^5$  oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla,  $\text{R}^6$  ma znaczenie  $\text{R}^5$  albo oznacza grupę o wzorze  $-(\text{CH}_2)_m$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$ , albo  $\text{R}^5$  i  $\text{R}^6$  razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, oznaczają grupę morfolinową, pirolidynową, piperidynową heksahydroazepin-1-ylową, podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową, etylową lub benzylową grupę piperazyn-1-ylową, grupę 2,4-dimetylopiperazyn-1-ylową albo podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową lub etylową grupę heksahydro-1H-1,4-diazepin-1-ylową, a  $\text{R}^7$  oznacza grupę metylową lub etylową,  $\text{R}^8$  grupę metylową lub etylową,  $m'$  oznacza liczbę 2 albo 3,  $\text{A}'$  oznacza prostą albo rozgałęzioną grupę alkilenową o 1 albo 2 atomach węgla, oraz ich soli addycyjnych z kwasami reakcji poddaje się chlorowcoalkanoilopirazolobenzodiazepinon o wzorze ogólnym 2', w którym  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  oraz  $\text{A}'$  mają wyżej podane znaczenie, a  $\text{Hal}'$  oznacza atom chloru, z drugorzędową aminą o wzorze ogólnym  $\text{NH}(\text{R}^5)\text{R}^6$ , w którym  $\text{R}^5$  i  $\text{R}^6$  mają wyżej podane znaczenie.

4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że związki o wzorze ogólnym 2', w którym  $\text{R}^1$  oznacza grupę metylową lub etylową,  $\text{R}^2$  oznacza atom wodoru, grupę metylową albo etylową,  $\text{Hal}'$  oznacza atom chlorowca i  $\text{A}'$  oznacza grupę metylenową poddaje się reakcji z aminą o wzorze  $\text{HN}(\text{R}^5)\text{R}^6$ , w którym  $\text{R}^5$  oznacza grupę metylową lub etylową,  $\text{R}^6$  ma znaczenie  $\text{R}^5$  albo oznacza grupę o wzorze  $(\text{CH}_2)_m$ ,  $-\text{N}(\text{R}^7)\text{R}^8$  albo  $\text{R}^5$  i  $\text{R}^6$  razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, oznaczają grupę pirolidynową, piperidynową albo heksahydroazepin-1-ylową,  $\text{R}^7$  i  $\text{R}^8$  oznaczają grupę metylową lub etylową,  $m'$  oznacza liczbę 2 i ewentualnie otrzymaną zasadę przeprowadza w jej farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

5. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że związki o wzorze ogólnym 2', w którym  $\text{R}^1$  oznacza grupę etylową,  $\text{R}^2$  oznacza atom wodoru, grupę me-

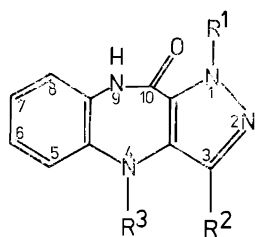
tylową lub etylową,  $\text{Hal}'$  oznacza atom chloru i  $\text{A}'$  oznacza grupę metylenową, poddaje się reakcji z aminą o wzorze  $\text{HN}(\text{R}^5)\text{R}^6$ , w którym  $\text{R}^5$  i  $\text{R}^6$  razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, oznaczają podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową, etylową lub benzylową grupę piperazyn-1-ylową, grupę 2,4-dimetylopiperazyn-1-ylową albo podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową lub etylową grupę heksahydro-1H-1,4-diazepin-1-ylową i ewentualnie otrzymane zasady przeprowadza w ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

6. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że związki o wzorze ogólnym 2', w którym  $\text{R}^1$  oznacza grupę metylową,  $\text{R}^2$  grupę metylową,  $\text{Hal}'$  oznacza atom chloru i  $\text{A}'$  oznacza grupę metylenową poddaje się reakcji z aminą o wzorze  $\text{HN}(\text{R}^5)\text{R}^6$ , w którym  $\text{R}^5$  oznacza grupę alkenylową o 3—4 atomach węgla,  $\text{R}^6$  ma znaczenie  $\text{R}^5$  albo  $\text{R}^5$  i  $\text{R}^6$  razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, oznaczają grupę pirolidynową, piperidynową, heksahydroazepin-1-ylową, podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową albo etylową grupę piperazyn-1-ylową albo podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową lub etylową grupę heksahydro-1H-1,4-diazepin-1-ylową, i ewentualnie następnie otrzymane zasady przeprowadza w ich sole addycyjne z kwasami.

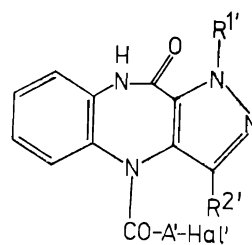
7. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że związki o wzorze ogólnym 2', w którym  $\text{R}^1$  oznacza grupę metylową lub etylową,  $\text{R}^2$  oznacza grupę etylową,  $\text{Hal}'$  oznacza atom chloru i  $\text{A}'$  oznacza grupę metylenową poddaje się reakcji z aminą o wzorze  $\text{HN}(\text{R}^5)\text{R}^6$ , w którym  $\text{R}^5$  i  $\text{R}^6$  razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, oznaczają podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową grupę piperazyn-1-ylową, i ewentualnie następnie otrzymane zasady przeprowadza w ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

8. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że związki o wzorze ogólnym 2', w którym  $\text{R}^1$  i  $\text{R}^2$  oznaczają grupę metylową,  $\text{Hal}'$  oznacza atom chloru i  $\text{A}'$  oznacza grupę metylenową poddaje się reakcji z aminą o wzorze  $\text{NH}(\text{R}^5)\text{R}^6$ , w którym  $\text{R}^5$  i  $\text{R}^6$  razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, oznaczają podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową grupę piperazyn-1-ylową i ewentualnie następnie otrzymane zasady przeprowadza w ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

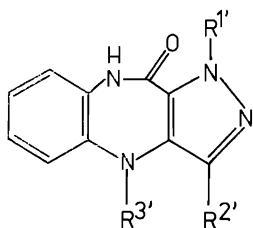
9. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2', w którym  $\text{R}^1$  oznacza grupę metylową,  $\text{R}^2$  oznacza atom wodoru,  $\text{Hal}'$  oznacza atom chloru i  $\text{A}'$  oznacza grupę metylenową poddaje się reakcji z aminą o wzorze  $\text{HN}(\text{R}^5)\text{R}^6$ , w którym  $\text{R}^5$  i  $\text{R}^6$  razem z atomem azotu do którego są przyłączone, oznaczają podstawioną w pozycji 4 przez grupę metylową grupę piperazyn-1-ylową, i ewentualnie następnie otrzymane zasady przeprowadza w ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.



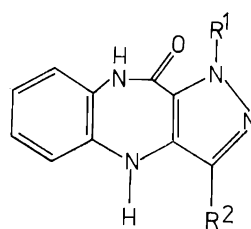
WZÓR 1



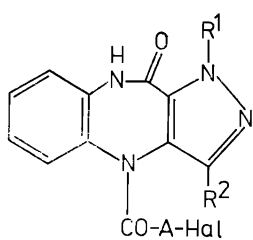
WZÓR 2'



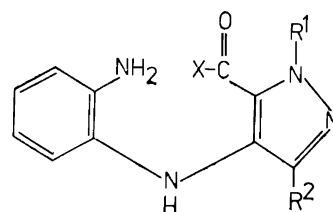
WZÓR 1'



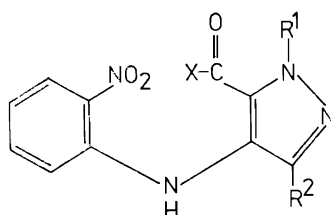
WZÓR 3



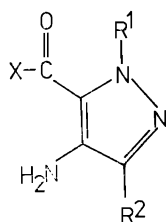
WZÓR 2



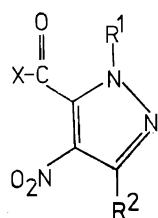
WZÓR 4



WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7