

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY 140 258

Patent dodatkowy
do patentu —

Zgłoszono: 83 05 11 (P. 241 921)

Pierwszeństwo —

Zgłoszenie ogłoszono: 85 03 12

Opis patentowy opublikowano: 88 02 29



Int. Cl.⁴ C07D 491/12
C07D 471/12

Twórca wynalazku —

Uprawniony z patentu: ICI Americas Inc., Wilmington (Stany Zjednoczone Ameryki)

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH POCHODNYCH PIRAZOLOPIRYDYN

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirazolopirydyny, a mianowicie jej laktonów i laktamów, o działaniu depresyjnym na centralny układ nerwowy. Związek zbliżony do związków otrzymywanych sposobem według wynalazku pod względem budowy a mianowicie 4-n-butyloamino-1-etylo-1,7-dwuwodoro-7-hydroksy-5H-furo[3,4-b]pirazolo[4,3-e]-pirydyn-5-on, opisany jest w opisie patentowym St.Zjedn.Am. nr 4 051 236 jako inhibitor fosfodiesterazy.

Związki otrzymywane sposobem według wynalazku stanowią laktony i laktamy pirazolo[3,4-b]pirydyny. Wykazują one w doświadczeniach na zwierzętach silną aktywność anksjolityczną przy zredukowanych efektach ubocznych. Wykazują one na przykład niższe działanie uspokajające oraz niższą skłonność do wzmagania działania alkoholu w efektywnych dawkach anksjolitycznych w porównaniu ze znanymi środkami anksjolitycznymi, takimi jak diazepam. Substancje otrzymywane sposobem według wynalazku są związkami trójpierścieniowymi o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza rodnik alkilowy, podstawiony rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy, cykloalkiloalkilowy, alkenylowy, alkinylowy, aryłowy, podstawiony rodnik aryłowy, rodnik aryloalkilowy lub podstawiony w grupie aryłowej rodnik aryloalkilowy, R³ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, R⁴ oznacza atom wodoru, D oznacza atom tlenu lub grupę NR⁵, R⁶ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, podstawiony rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy, cykloalkiloalkilowy, alkenylowy, alkinylowy, aryłowy, podstawiony rodnik aryłowy, rodnik aryloalkilowy, podstawiony w grupie aryłowej rodnik aryloalkilowy lub podstawiony grupą okso w grupie alkilowej rodnik aryloalkilowy, n oznacza 1 lub 2, R⁷ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aryłowy, podstawiony rodnik aryłowy, rodnik aryloalkilowy lub podstawiony w grupie aryłowej rodnik aryloalkilowy, a R⁸ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aryłowy, podstawiony rodnik aryłowy, rodnik aryloalkilowy lub podstawiony w grupie aryłowej rodnik aryloalkilowy, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Korzystnie R^1 oznacza prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1-10 atomach węgla, zwłaszcza o 3-7 atomach węgla, np. rodnik n-pentylowy, 1-, 2- lub 3-metylo-n-butylowy, 1- lub 2-etylo-n-butylowy, n-heksylowy, 1-, 2-, 3- lub 4-metylo-n-pentylowy, n-heptylowy lub n-oktylowy; prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1-10 atomach węgla, zwłaszcza 1-6 atomach węgla, podstawiony niezależnie od siebie 1 lub 2, zwłaszcza 1, grupami hydroksylowymi, grupami alkoksylowymi o 1-6 atomach węgla albo grupami okso, np. keto, jak rodnik 4-hydroksy-n-pentylowy lub 4-okso-n-pentylowy, albo taki rodnik alkilowy podstawiony co najmniej jednym atomem chlorowca, zwłaszcza fluoru; rodnik cykloalkilowy o 3-8 atomach węgla, zwłaszcza 5-7 atomach węgla, np. rodnik cykloheksylowy; rodnik cykloalkiloalkilowy o 4-12 atomach węgla, np. rodnik cyklopropyloetylowy; rodnik alkenylowy lub alkinyłowy o 3-10 atomach węgla, zwłaszcza 3-7 atomach węgla, np. rodnik allylowy, n-but-3-enylowy lub 2-metylo-prop-2-enylowy; rodnik aryłowy o 6-10 atomach węgla, np. rodnik fenylowy; rodnik aryłowy o 6-10 atomach węgla, zwłaszcza rodnik fenylowy, podstawiony niezależnie od siebie 1 lub więcej, zwłaszcza 1 lub 2, atomami chlorowca, grupami hydroksylowymi, rodnikami alkilowymi o 1-6 atomach węgla, takimi jak rodnik metylowy, podstawionymi fluorem rodnikami alkilowymi o 1-6 atomach węgla, np. grupami trójfluorometylowymi albo grupami alkoksylowymi o 1-6 atomach węgla, np. grupami metoksylowymi; rodnik aryloalkilowy o 7-12 atomach węgla, np. rodnik benzylowy; albo podstawiony w grupie aryłowej rodnik aryloalkilowy o 6-10 atomach węgla w części aryłowej, zwłaszcza fenylowej i 1-4 atomach węgla w części alkilowej, przy czym podstawiony jest niezależnie od siebie przez 1 lub więcej, zwłaszcza 1 lub 2 podstawniki, takie jak atomy chlorowca, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe o 1-6 atomach węgla, takie jak rodnik metylowy, podstawione fluorem rodniki alkilowe o 1-6 atomach węgla, takie jak grupa trójfluorometylowa, albo grupy alkoksylowe o 1-6 atomach węgla, takie jak grupa metoksylowa. Korzystnie wiązanie podwójne lub potrójne, jeśli jest w R^1 nie występuje przy węglu sąsiadującym bezpośrednio z azotem pierścienia pirazolowego. Ponadto atom węgla z R^1 sąsiadujący bezpośrednio z azotem pierścienia pirazolowego związany jest korzystnie z co najmniej jednym atomem wodoru, jest to np. grupa $-CH_2-$.

Korzystnie R^3 oznacza atom wodoru albo prosty lub rozgałęziony niższy rodnik alkilowy o 1-6 atomach węgla, np. rodnik metylowy. Symbol D korzystnie oznacza tlen lub grupę NR^6 . Symbol R^6 korzystnie oznacza atom wodoru, prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1-10 atomach węgla, zwłaszcza 1-6 atomach węgla, taki jak rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butylowy, II-rzęd.butylowy, izobutylowy, III-rzęd.butylowy lub n-pentylowy; prosty lub rozgałęziony rodnik alkilowy o 1-10 atomach węgla, zwłaszcza 1-6 atomach węgla, niezależnie podstawiony przez 1 lub 2, korzystnie 1, grupy hydroksylowe, grupy alkoksylowe o 1-6 atomach węgla lub grupy okso, np. grupy ketonowe, taki jak rodnik 2-hydroksy-n-propylowy, 2-metoksyetylowy, acetylowy lub 4-okso-n-butylowy, albo taki jak rodnik alkilowy podstawiony co najmniej jednym atomem chlorowca, np. fluoru, przy czym jako przykłady wymienia się grupę 3,3,3-trójfluoropropylową i 2,2,2-trójfluoroetylową; rodnik cykloalkilowy o 3-8 atomach węgla, zwłaszcza 5-7 atomach węgla, np. rodnik cykloheksylowy; rodnik cykloalkiloalkilowy o 4-10 atomach węgla, np. rodnik cyklopropylometylowy; rodnik alkenylowy lub alkinyłowy o 3-10 atomach węgla, zwłaszcza 3-6 atomach węgla, np. rodnik allylowy, n-but-3-enylowy, 2-metyloprop-2-enylowy lub 2-propynyłowy; rodnik aryłowy o 6-10 atomach węgla, np. rodnik fenylowy lub naftylowy; rodnik aryłowy o 6-10 atomach węgla, zwłaszcza rodnik fenylowy, niezależnie podstawiony przez jeden lub więcej, zwłaszcza 1 lub 2 atomy chlorowca, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe o 1-6 atomach węgla, takie jak rodnik metylowy, grupy alkanoilowe o 1-6 atomach węgla, np. grupa acetylowa, grupy alkoksylowe o 1-6 atomach węgla, np. grupa metoksylowa, grupy chlorowcoalkilowe zawierające atomy fluoru, chloru, bromu lub jodu i 1-6 atomów węgla, np. grupa trójfluorometylowa, grupy nitrowe, cyjanowe, grupy alkoksykarboksylowe o 2-7 atomach węgla, takie jak grupa metoksykarbonylowa, grupy aminowe oraz grupy aminowe mono- lub dwupodstawione rodnikiem alkilowym o 1-12 atomach węgla; rodnik aryloalkilowy o 7-10 atomach węgla, np. rodnik benzylowy lub fenyletylowy; podstawiony w grupie aryłowej rodnik aryloalkilowy o 6-10 atomach węgla w grupie aryłowej, zwłaszcza fenylowej i 1-4 atomach węgla w grupie alkilowej, przy czym w grupie aryłowej niezależnie

występują 1 lub więcej, zwłaszcza 1 lub 2 podstawniki, takie jak atomy chlorowca, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe o 1-6 atomach węgla, takie jak rodnik metylowy, grupy alkoilowe o 1-6 atomach węgla, np. grupa acetylowa, grupy alkoksylowe o 1-6 atomach węgla, np. grupa metoksylowa, podstawione chlorowcem grupy alkilowe o 1-6 atomach węgla, np. grupa trójfluorometylowa, grupy nitrowe, cyjanowe, grupy alkoksycarbonylowe o 2-7 atomach węgla, np. grupy metoksycarbonylowe, grupy aminowe oraz grupy aminowe mono- lub dwupodstawione rodnikiem alkilowym o 1-12 atomach węgla; albo podstawiony grupą okso w grupie alkilowej rodnik aryloalkilowy o 7-12 atomach węgla, taki jak grupa benzoilowa lub fenylacetylowa.

Korzystnie R^7 i R^8 oznaczają atomy wodoru, proste lub rozgałęzione niższe rodniki alkilowe, zwłaszcza o 1-6 atomach węgla, np. rodniki metylowe, etylowe, n-propylowe lub n-butyłowe; rodniki aryłowe o 6-10 atomach węgla, np. rodniki fenylowe; rodniki aryłowe o 6-10 atomach węgla, zwłaszcza rodniki fenylowe niezależnie podstawione jednym lub więcej, zwłaszcza 1 lub 2 podstawnikami, takimi jak atomy chlorowca, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe o 1-6 atomach węgla, np. rodniki metylowe, podstawione fluorem rodniki alkilowe o 1-6 atomach węgla, np. grupy trójfluorometylowe, albo grupy alkoksylowe o 1-6 atomach węgla, np. grupy metoksylowe; rodniki aryloalkilowe o 7-12 atomach węgla, np. grupy benzyłowe; albo podstawione w grupie aryłowej rodniki aryloalkilowe o 6-10 atomach węgla w grupie aryłowej, zwłaszcza fenylowej i 1-4 atomach węgla w grupie alkilowej, przy czym rodniki te podstawione są niezależnie przez 1 lub więcej, zwłaszcza 1 lub 2 atomy chlorowca, grupy hydroksylowe, rodniki alkilowe o 1-6 atomach węgla, np. rodniki metylowe, podstawione fluorem rodniki alkilowe o 1-6 atomach węgla, np. grupy trójfluorometylowe, albo grupy alkoksylowe o 1-6 atomach węgla, np. grupy metoksylowe.

Stosowany w opisie różnych grup R termin "chlorowiec" oznacza fluor, chlor, brom i jod. Jako farmaceutycznie dopuszczalne sole związków o wzorze 1 bierze się pod uwagę na przykład fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami, np. z kwasami mineralnymi, takie jak chlorowcowodorki, zwłaszcza chlorowodorki i bromowodorki, siarczany, azotany i fosforany. Związki o wzorze 1 oraz ich produkty pośrednie mogą występować w postaci izomerów optycznych, np. gdy R^7 oznacza rodnik alkilowy, a R^8 oznacza wodór, albo gdy rodnik alkilowy nie jest symetryczny, np. rodnik 1-metylo-n-butyłowy, jak również w postaci izomerów geometrycznych, np. izomery cis i trans w przypadku grup alkenylowych. Wynalazek obejmuje wszelkie takie izomery optyczne i geometryczne, które wykazują wyżej wspomnianą aktywność biologiczną.

Korzystne są związki o wzorze 1, w którym n oznacza 1. Związki te są przedstawione wzorem 2, w którym pozostałe podstawniki mają znaczenie wyżej podane. Korzystnie R^1 oznacza rodnik alkilowy, cykloalkilowy, cykloalkiloalkilowy, alkenylowy, alkinyłowy lub aryloalkilowy; R^4 oznacza atom wodoru, R^6 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, podstawiony rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy, cykloalkiloalkilowy, alkenylowy, alkinyłowy, aryłowy, podstawiony rodnik aryłowy, rodnik aryloalkilowy lub podstawiony w grupie aryłowej rodnik aryloalkilowy, a zwłaszcza wodór, rodnik alkilowy, cykloalkilowy, cykloalkiloalkilowy, alkenylowy, alkinyłowy, aryłowy lub aryloalkilowy; R^7 i R^8 oznaczają atomy wodoru lub rodniki alkilowe.

Korzystne są związki o wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik /3-7C/alkilowy lub CF_3 -/1-5C/alkilowy, R^3 oznacza atom wodoru, R^4 oznacza atom wodoru, D oznacza tlen lub grupę NR^6 , R^6 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, hydroksyalkilowy, CF_3 -alkilowy, cykloalkiloalkilowy, alkoksyalkilowy, alkenylowy lub alkinyłowy, każdy zawierający nie więcej niż 6 atomów węgla, albo rodnik fenylowy, chlorowcofenylowy, /1-3C/alkoksyfenylowy, fenilo-/1-3C/-alkilowy, chlorowcofenilo-/1-3C/alkilowy, dwuchlorowcofenilo-/1-3C/alkilowy, /1-3C/alkilofenilo /1-3C/alkilowy, /1-3C/alkoksyfenilo-/1-3C/alkilowy lub trójfluorometylofenilo-/1-3C/alkilowy, R^7 oznacza atom wodoru, rodnik /1-3C/alkilowy lub rodnik fenylowy, R^8 oznacza atom wodoru lub rodnik /1-3C/alkilowy, a n oznacza 1 lub 2, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Korzystnymi związkami o wzorze 1 są 4-amino-6,7-dwuwodoro-6-/2-metoksyetylo/-1-n-pentyl-pirazolo[3,4-b]pirolo[3,4-e]pirydyn-5/1H/-on i 4-amino-6,7-dwuwodoro-1-/3-metylo-1-butylo/-6-n-propylpirazolo[3,4-b]pirolo[3,4-e]pirydyn-5/1H/-on oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Szczególnie korzystnym związkiem o wzorze 1 jest 4-amino-6,7-dwuwodoro-1-n-pentyl-6-n-propylpirazolo[3,4-b]pirolo[3,4-e]pirydyn-5/1H/-on oraz jego farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Zgodnie z ogólnym schematem reakcyjnym wytwarzania związków o wzorze 1, a zwłaszcza związków, w których D oznacza NR^6 , otrzymuje się 4-cyjanopirazol o wzorze 3, w którym R^1 i R^3 mają znaczenie wyżej podane, drogą reakcji hydrazyny o wzorze $\text{R}^1\text{-NH-NH}_2$ z alkoksymetylenomalononitrylem o wzorze $\text{R}^3\text{O/R}^3\text{C=C/CN/}_2$ w temperaturze około $40\text{-}80^\circ\text{C}$ w rozpuszczalniku, takim jak alkohol, np. etanol. Synteza takich 4-cyjanopirazoli opisana jest w opisie patentowym St.Zjedn.Am. 3 732 225. Te 4-cyjanopirazole można następnie poddawać kondensacji ze związkami 2,4-dwuketoheterocyklicznymi o 5 lub 6 członach w pierścieniu o wzorze 4, w którym R^7 , R^8 , D i n mają znaczenie wyżej podane, uzyskując enaminę o wzorze 5, w którym R^1 , R^3 , D, n, R^7 i R^8 mają znaczenie wyżej podane, przy czym rozumie się, że dwie grupy R^7 i dwie grupy R^8 , gdy n oznacza 2, mogą być dobrane niezależnie od siebie, choć korzystnie tylko jedna lub dwie z 4 możliwych grup R^7 i R^8 mają znaczenie inne niż wodór. Reakcję kondensacji można prowadzić w temperaturze około $75\text{-}150^\circ\text{C}$ z równoczesną utratą wody w rozpuszczalniku, takim jak toluen, stosując aktywator enaminy, taki jak kwas p-toluenosulfonowy.

Dla otrzymania 2,4-dwuketopirolidyny lub 2,4-dwuketoczworowodorofuranu o wzorze 4, w którym n oznacza 1, H_2D poddaje się kondensacji z α -bromoestrem o wzorze $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCOCH(R}^8\text{)Br}$ w temperaturze około 0°C w rozpuszczalniku, takim jak chlorek metylenu, uzyskując addukt o wzorze $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCOCH(R}^8\text{)DH}$, który następnie poddaje się reakcji z chlorkiem etylomalonylu o wzorze $\text{ClCOCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ w obecności węgla potasu w temperaturze około 0°C , otrzymując addukt o wzorze $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCOCH(R}^8\text{)DCOCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$. Tak otrzymany addukt ulega wewnętrznej cyklizacji w obecności metanolanu sodu w metanolu z zastosowaniem toluenu jako korozpuszczalnika, w temperaturze około $90\text{-}110^\circ\text{C}$ dając 2,4-dwuketopirolidynę lub 2,4-dwuketoczworowodorofuran o wzorze 4, w którym n oznacza 1, a jeden z atomów wodoru znajdujących się pomiędzy dwoma grupami okso zastąpiony jest grupą $-\text{COOCH}_3$. Ze związku podstawionego grupą $-\text{COOCH}_3$ związek o wzorze 4, w którym n oznacza 1, otrzymuje się przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną, w rozpuszczalniku, takim jak acetonitryl, w celu przeprowadzenia dekarbometoksylacji. Synteza takich związków, znanych również jako kwasy tetramowe i tetronowe, opisane jest także przez T.P.C.Mulholland i innych w Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I, str. 2121-2128/1972/; przez G.Lowe i innych w Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I, str. 2907-2910 (1973) i przez V.J.Lee i innych w Journal of the American Chemical Society, tom 100, str. 4225-4239 (1978).

Analogiczne reakcje stosuje się do syntezy 6-członowych związków heterocyklicznych o wzorze 4. Na przykład do wytwarzania 2,4-dwuketopirerydyny o wzorze 4, w którym n oznacza 2, malonamid o wzorze $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OOC-CH}_2\text{CO-NR}^6\text{-/CR}^7\text{R}^8\text{/}_2\text{-COOCH}_3$ cyklizuje się drogą ogrzewania pod chłodnicą zwrotną w benzenie z dodatkiem metanolanu sodu, po czym prowadzi się dealoksykarbonylowanie przez ogrzewanie w acetonitrylu, jak to opisał S.Toda i inni w Journal of Antibiotics, tom XXXIII, Nr 2, str. 173-181 (1980).

W przypadku wytwarzania odpowiednich 2,4-dwuketopiranolów o wzorze 4, w którym n oznacza 2, a D oznacza tlen, ester etylowy kwasu 3-hydroksypropanowego o wzorze $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCO/CR}^7\text{R}^8\text{/}_2\text{OH}$ poddaje się reakcji z chlorkiem etylomalonylu o wzorze $\text{ClCOCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ w obecności wodnego roztworu węgla potasu w temperaturze około 0°C , uzyskując produkt o wzorze $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH/CR}^7\text{R}^8\text{/}_2\text{OCOCH}_2\text{COOCH}_2\text{-CH}_3$. Produkt ten cyklizuje się w obecności alkoholany sodu, takiego jak metanolan sodu w metanolu z toluenem jako korozpuszczalnikiem, w temperaturze około $90\text{-}110^\circ\text{C}$, uzyskując 2,4-dwuketopiran o wzorze 4, w którym n oznacza 2, D oznacza tlen, a jeden z atomów wodoru znajdujących się pomiędzy dwoma grupami okso jest zastąpiony grupą $-\text{COOCH}_3$.

Następnie mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w rozpuszczalniku, takim jak acetonitryl, przy czym zachodzi dekarbometoksylacja i otrzymuje się 2,4-dwuoksooksany o wzorze 4, w którym n oznacza 2, a D oznacza tlen, 2,4-Dwuketopiran, znany również jako 4-hydroksy-5,6-dwuodoro-2H-piran-2-on, opisany jest przez K.Miyszaki w Chemical Abstracts, tom 82, 134452a (1975) i tom 84, 61517e (1976). Enamina o wzorze 5 ulega następnie cyklizacji wewnętrznej w wyniku reakcji pomiędzy grupą cyjanową a aktywowanym węglem, który występuje w pozycji 6 w stosunku do grupy okso, przy czym otrzymuje się związek o wzorze 1. Cyklizacja wewnętrzna zachodzi w obecności $ZnCl_2$ jako aktywatora w temperaturze podwyższonej, wyższej niż około $150^{\circ}C$ np. w temperaturze około $150-250^{\circ}C$, bez dodatków albo w obecności wysoko wrzącego rozpuszczalnika, takiego jak ksylen lub chlorobenzen, albo przy początkowej obecności rozpuszczalnika w celu ułatwienia przenoszenia materiału wyjściowego. Stosowanie $ZnCl_2$ jako aktywatora przy wytwarzaniu 4-aminopirydyny jest opisane przez J.A.Moore i innych w Tetrahedron Letters, nr 20, str. 1277-1281 (1963).

Według wynalazku sposób wytwarzania pochodnych pirazolopirydyny o wzorze 1, w którym R^1 , R^3 , R^4 , D, n, R^6 , R^7 i R^8 mają znaczenie wyżej podane, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami polega na tym, że związek o wzorze 5, w którym R^1 , R^3 , R^7 , R^8 , D i n mają znaczenie wyżej podane, poddaje się cyklizacji wewnętrznej w temperaturze $150-250^{\circ}C$. Związki otrzymywane sposobem według wynalazku można stosować do tłumienia aktywności ośrodkowego układu nerwowego u ssaków, np. u ludzi, przez powstrzymywanie konwulsji, rozluźnianie mięśni szkieletowych, spowodowanie snu, a zwłaszcza do traktowania stanów lękowych.

W celu wykazania aktywności anksjolitycznej związków otrzymywanych sposobem według wynalazku przeprowadzono między innymi test wstrząsowy (SSD) na szczurach opisany w Pharmacology Biochemistry and Behavior, tom 12, str. 819-821 (1980). W teście SSD związek o wzorze 2, w którym R^1 oznacza rodnik n-pentylowy, R^3 oznacza wodór, R^4 oznacza wodór, D oznacza grupę $NCH_2CH_2CH_3$ lub $NCH_2CH=CH_2$, a R^7 i R^8 oznaczają wodór, wykazuje aktywność określoną przez znaczny wzrost pobranych wstrząsów (wskaźnik P - prawdopodobieństwo - jest niższy od 0,05 w teście Studenta).

Drugim testem na aktywność anksjolityczną prowadzonym ze związkami otrzymywanymi sposobem według wynalazku jest test na wiązanie [3H] flunitrazepamu opisany w European Journal of Pharmacology, tom 78, str. 315-322 (1982) przez B.A.Meiners i A.J.Salama. Aktywność anksjolityczna jest wykazywana w teście wiązania flunitrazepamu przez przemieszczenie flunitrazepamu, tak jak to jest wykazywane przez benzodwiazepiny, albo przez wzmocnienie wiązania, tak jak to wykazują kartazolany i trakazolany. W teście wiązania flunitrazepamu związek o wzorze 2, w którym R^1 oznacza rodnik n-pentylowy, R^3 , R^4 , R^7 i R^8 oznaczają atomy wodoru, a D oznacza grupę $NCH_2CH_2CH_3$ oraz odpowiedni związek, w którym D oznacza grupę $NCH_2CH=CH_2$, wykazują aktywność w przemieszczaniu wiązania flunitrazepamu.

Wynalazek jest bliżej wyjaśniony w poniższych przykładach, w których temperatura podana jest w stopniach Celsjusza. W przykładach stosuje się następujące skróty: mg/miligramy/, g/gramy/, mm/milimole/, ml/mililitry/, tlc/chromatografia cienkowarstwowa/, NMR/widmo magnetycznego rezonansu jądrowego/, MS/widmo masowe/, m/e /stosunek masy do ładunku/, THF /czterowodorofuran/, t.t /temperatura topnienia/. Stosuje się również konwencjonalne skróty dla pierwiastków np. C, H, N i O.

P r z y k ł a d I. a) 5-amino-4-cyano-1-/n-pentyl-/pirazol (wzór 3, R^1 =n-pentyl, R^3 =H). Ciepły roztwór 6,02 g (49,3 mM) etoksymetylenomalonitrylu w 20 ml etanolu wprowadza się strzykawką do mieszanego roztworu 6,04 g (59,1 mM) n-pentylowodrozyny w 20 ml etanolu w temperaturze 50° . Następnie mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 30 minut, po czym chłodzi w lodówce przez 18 godzin. Szarawo-biały krystaliczny osad odsącza się, otrzymując 7,73 g (88 %) związku tytułowego o t.t. $143-144^{\circ}$; tlc- $R_f=0,5$, żel krzemionkowy, metanol:chloroform (1:19).

b) N-/n-propylo-/glicynian etylu. 5,53 ml (50 mM) bromooctanu etylu wkrapla się do roztworu 20,5 ml (250 mM) n-propyloaminy w 50 ml CH_2Cl_2 w temperaturze 0° . Następnie mieszaninę

ogrzewa się do temperatury pokojowej i miesza w ciągu 1 godziny, po czym zatęża w celu usunięcia składników lotnych drogą destylacji pod ciśnieniem atmosferycznym. Ciekłą pozostałość rozтворя się w eterze i przemywa nasyconym wodnym roztworem NaHCO_3 . Warstwy rozdziela się i fazę eterową przemywa się raz solanką, po czym suszy nad bezwodnym MgSO_4 . Eter usuwa się i otrzymuje 7,16 g N-/n-propylo/-glicynianu etylu w postaci bledo żółtej cieczy.

c) N-/etoksykarbonyloacetylo/-N-/n-propylo/-glicynian etylu. 7,16 g (49,4 mM) N-/n-propylo/-glicynianu etylu i 6,4 ml (50 mM) chlorku etylomalonylu dodaje się równocześnie do chłodzonego lodem roztworu 6,9 g (50 mM) węglanu potasu w 15 ml wody pokrytej 50 ml eteru. Kapiel chłodzącą usuwa się, a mieszaninę ogrzewa do temperatury pokojowej mieszając w ciągu 1,5 godziny. Fazę wodną zakwasza się do wartości $\text{pH}=4$ za pomocą stężonego HCl i rozdziela warstwy. Fazę wodną ekstrahuje się 15 ml eteru, a połączone warstwy eterowe przemywa się solanką i suszy nad bezwodnym Na_2SO_4 , po czym zatęża, otrzymując 11,8 g żądanego produktu w postaci bledo żółtego oleju.

d) 1-/n-propylo/-3-karbometoksy-2,4-pirolidion/ lub 4-hydroksy-1-/n-propylo/-2-okso- Δ^3 -pirolino-3-karboksylan metylu/. 9,8 g (37,9 mM) produktu z przykładu Ic w 200 ml toluenu wkrapla się do świeżo przygotowanego roztworu 36,5 mM metanolanu sodu sporządzonego przez rozpuszczanie 0,84 g metalicznego sodu w 35 ml suchego metanolu. Roztwór miesza się i ogrzewa do temperatury 90° w ciągu 5 godzin. Mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej, dodaje 25 ml wody i rozdziela warstwy. Fazę organiczną ekstrahuje się 5 ml wody, a połączone warstwy wodne przemywa się raz eterem. Warstwę wodną zakwasza się do wartości $\text{pH}=1$ za pomocą stężonego HCl , po czym ekstrahuje chlorkiem metylenu trzykrotnie porcjami po 50 ml. Ekstrakt organiczny suszy się nad Na_2SO_4 , po czym zatęża, uzyskując żółtą substancję stałą, którą przekrystalizowuje się z octanu etylu, otrzymując 4,03 g tytułowego związku w postaci białej substancji o t.t. $124-128^\circ$.

e) 1-/n-propylo/-2,4-pirolidion (wzór 4, $\text{D}=\text{NR}^6$, $\text{R}^6=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $n=1$, $\text{R}^7=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$). Zawieszinę 0,70 g /3,29 mM/ pirolidionu wytworzonego w przykładzie Id w 150 ml acetonitrylu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Otrzymany roztwór zatęża się, a uzyskany olej rozciera się z eterem, otrzymując 0,283 g żądanego produktu w postaci białej substancji stałej, $\text{tlc}-\text{R}_f=0$, żel krzemionkowy, metanol:chloroform (1:19).

f) 5-/N-/n-propylo/-2-okso-3-pirolin-4-ylo/-amino-1-/n-pentylo/-4-cyjanopirazol (wzór 5, $\text{R}^1=\text{n-pentyl}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{D}=\text{NR}^6$, $\text{R}^6=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $n=1$, $\text{R}^7=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$). Mieszaninę 0,144 g (1,13 mM) pirolidionu wytworzonego w przykładzie Ie, 0,21 g (1,20 mM) pirazolu wytworzonego w przykładzie Ia) oraz mały kryształek monowodzianu kwasu paratoluenosulfonowego w 5 ml toluenu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Roztwór chłodzi się i traktuje kolejno nasyconym wodnym roztworem Na_2CO_3 i solanką, po czym suszy nad bezwodnym MgSO_4 . Drogą sączenia przez krótką kolumnę z 5 g żelu krzemionkowego z zastosowaniem jako eluentu 50 % octanu etylu/heksanu, a następnie 5 % metanolu/ chlorku metylenu usuwa się nieprzereagowany pirazol i otrzymuje produkt w postaci białej substancji stałej; $\text{tlc}-\text{R}_f=0,38$, żel krzemionkowy, metanol:chloroform (1:19).

g) 4-amino-6,7-dwuwodoro-1-n-pentylo-6-n-propylopirazolo[3,4-b]pirolo[3,4-e]pirydyn-5/1H/-on (wzór 1, $\text{R}^1=\text{n-pentyl}$, $\text{R}^3=\text{H}$, $\text{R}^4=\text{H}$, $\text{D}=\text{NR}^6$, $\text{R}^6=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $n=1$, $\text{R}^7=\text{H}$, $\text{R}^8=\text{H}$). Roztwór produktu z przykładu If/ w 3 ml CH_2Cl_2 wprowadza się do 10 g (73,4 mM) chlorku cynku wysuszonego w temperaturze 200° w wysokiej próżni przez 3 godziny. Mieszaninę miesza się mechanicznie i ogrzewa z wolną w temperaturze 180° w strumieniu suchego azotu w celu usunięcia CH_2Cl_2 . Mieszaninę utrzymuje się w ciągu 1 godziny w temperaturze 180° , po czym chłodzi. Do mieszaniny dodaje się wodę, a następnie mieszaninę CH_2Cl_2 i THF. Warstwy oddziela się, a fazę wodną alkalizuje do wartości $\text{pH}=10$ za pomocą 20 % wodnego roztworu NaOH . Dodaje się następnie kwas cytrynowy w ilości potrzebnej do rozpuszczenia osadu $\text{Zn}/\text{OH}/_2$ i roztwór ekstrahuje dwukrotnie CH_2Cl_2 . Połączone warstwy organiczne przemywa się wodnym roztworem zasadowego cytrynianu, a następnie solanką, po czym suszy nad bezwodnym Na_2SO_4 . Rozpuszczalniki usuwa się, a otrzymaną substancję stałą przekrystalizowuje z układu eter III-rzęd.butylo-metylowy/heksan, otrzymując 60,4 g produktu (ogólna wydajność 18 % w etapach f) i g)) w postaci drobnych

białych igieł o t.t. 145,5-146,5°, tlc- R_f =0,3, żel krzemionkowy, octan etylu:heksan (2:1); MS, m/e = 301.

Analiza elementarna dla $C_{16}H_{23}N_5O$:

obliczono: C 63,76; H 7,69; N 23,24

znaleziono: C 63,77; H 7,76; N 23,22

Wytworzony chlorowodorek wykazywał t.t. 209-218°.

Przykład II. a) 5-/ Δ^4 -2-piperydon-4-ylo/-amino-1-/n-pentyl/-4-cyjanopirazol (wzór 5, R^1 =n-pentyl, R^3 =H, $D=NR^6$, R^6 =H, n=2, R^7 =H, R^8 =H). Związek tytułowy wytwarza się według przykładu If) stosując pirazol wytworzony w przykładzie Ia) i 4-keto-2-piperydon zamiast 1-/1-propylo/-2,4-pirolidionu. Tytułową enaminę otrzymuje się w postaci szarawo-białych kryształów o t.t. 201-202°; tlc - R_f =0,2, żel krzemionkowy, metanol:chloroform (1:19).

b) 4-amino-7,8-dwuwodoro-1-n-pentyl-1H-pirazolo[3,4-b]/[1,6]naftyrydyn-5/6H/-on (wzór 1, R^1 =n-pentyl, R^3 =H, R^4 =H, $D=NR^6$, R^6 =H, n=2, R^7 =H, R^8 =H). Związek tytułowy wytwarza się według przykładu Ig), stosując produkt z przykładu IIa) zamiast produktu z przykładu If) z tym, że enaminę dodaje się do $ZnCl_2$ w postaci stałej. Tytułowy laktam otrzymuje się w ilości 1,43 g (75 %) w postaci szarawo-białych kryształów o t.t. 161-162°; tlc- R_f =0,3, żel krzemionkowy, metanol: chloroform (1:19).

Analiza elementarna dla $C_{14}H_{19}N_5$:

obliczono: C 61,52 H 7,01 N 25,62

znaleziono: C 61,43 H 6,94 N 25,32

Analogicznie do przykładów I i II można otrzymać również związki o wzorze 6 (stanowiące związki o wzorze 1) zebrane w poniższej tablicy. W tabeli zastosowano następujące skróty: Bu^i - izobutyl; Bu^n - n-butyl; Et - etyl; Me - metyl; OEt - etoksy; OMe - metoksy; Ph - fenyl; Pr^i - izopropyl; Pr^n - n-propyl; (CHL) - wskazuje, że temperatura topnienia podana jest dla chlorowodoru.

T a b e l a
Związki o wzorze 6

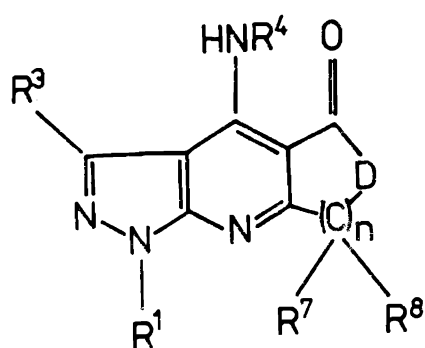
D	R ¹	R ⁷	R ⁸	n	t.t.	MS m/e
0	n-pentyl	H	H	1	187-8.5	260
0	Bn	H	H	1	212-3	246
N-allil	n-pentyl	H	H	1	136.5-7.5	299
N-Bn	n-pentyl	H	H	1	116.8-8	315
N-Me	n-pentyl	H	H	1	163.8-9.5	273
N-Et	n-pentyl	H	H	1	157.3-7.9	287
N-Pr ⁱ	n-pentyl	H	H	1	151.5-5	301
N-Bu ⁱ	n-pentyl	H	H	1	142-4.1	315
N-Benzyl	n-pentyl	H	H	1	139-141.5	349
N-CH ₂ CF ₃	n-pentyl	H	H	1	144.8-6.3	341
N-Ph	n-pentyl	H	H	1	201-3	335
wzór 7	n-pentyl	H	H	1	125.5-6.3	313
N-H	n-pentyl	H	H	1	284-290	259
0	-/CH ₂ /2Pr ⁱ	H	H	1	201-2	---
N-Pr ⁿ	-/CH ₂ /2Pr ⁱ	H	H	1	155-6	---
N-/CH ₂ /2CF ₃	n-pentyl	H	H	1	124-5.5	---
N-CH ₂ C≡CH	n-pentyl	H	H	1	177-8	297
N-/CH ₂ /2CH=CH ₂	n-pentyl	H	H	1	83-6	313
wzór 8	n-pentyl	H	H	1	164-6	379
wzór 9	n-pentyl	H	H	1	171-2	383
wzór 10	n-pentyl	H	H	1	161-2	363
wzór 11	n-pentyl	H	H	1	142-4	383
wzór 12	n-pentyl	H	H	1	146-8	417
N-/CH ₂ /2Ph	n-pentyl	H	H	1	117-9	363
N-/CH ₂ /2OMe	n-pentyl	H	H	1	130-1	317
0	n-pentyl	H	H	2	193.5-4.5	274
N-Pr ⁿ	n-pentyl	H	H	2	262-5 (HCl)	315
N-Et	n-pentyl	H	H	2	243-250 (HCl)	301
N-/CH ₂ /3OMe	n-pentyl	H	H	1	143-4	331
N-/CH ₂ /2OEt	n-pentyl	H	H	1	170-1	331
0	n-pentyl	Me	H	1	214.5-5	274
N-Pr ⁿ	n-pentyl	Me	H	1	189-193 (HCl)	315
0	n-pentyl	Me	Me	1	162.7-4	288
wzór 13	n-pentyl	H	H	1	175-9	417
0	n-pentyl	Ph	H	1	190.5-191.2	336
0	-/CH ₂ /3CF ₃	H	H	1	196-7.5	---
N-Pr ⁿ	-/CH ₂ /3CF ₃	H	H	1	161-2	---
wzór 14	n-pentyl	H	H	1	184-5	369
wzór 15	n-pentyl	H	H	1	178.5-9	369
wzór 16	n-pentyl	H	H	1	222-3	365
wzór 17	n-pentyl	H	H	1	159-160	383
N-CH ₂ CHOHCH ₃	n-pentyl	H	H	1	193-4	317

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

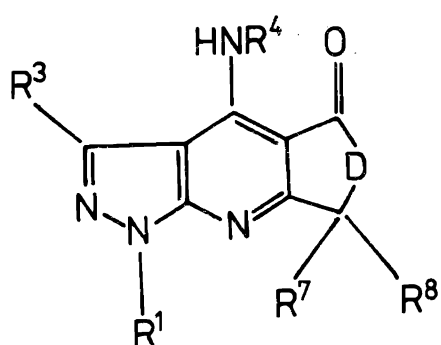
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirazolopirydyny o wzorze 1, w którym R^1 oznacza rodnik alkilowy, podstawiony rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy, rodnik cykloalkiloalkilowy, rodnik alkenylowy, rodnik alkinyłowy, rodnik aryłowy, podstawiony rodnik aryłowy, rodnik aryloalkilowy lub podstawiony w grupie aryłowej rodnik aryloalkilowy, R^3 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, R^4 oznacza atom wodoru, D oznacza atom tlenu lub grupę NR^6 , R^6 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, podstawiony rodnik alkilowy, rodnik cykloalkilowy, rodnik cykloalkiloalkilowy, rodnik alkenylowy, rodnik alkinyłowy, rodnik aryłowy, podstawiony rodnik aryłowy, rodnik aryloalkilowy, podstawiony w grupie aryłowej rodnik aryloalkilowy lub podstawiony grupą okso w grupie alkilowej rodnik aryloalkilowy, n oznacza 1 lub 2, R^7 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, aryłowy, podstawiony rodnik aryłowy, rodnik aryloalkilowy lub podstawiony w grupie aryłowej rodnik aryloalkilowy, a R^7 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy, rodnik aryłowy, podstawiony rodnik aryłowy, rodnik aryloalkilowy lub podstawiony w grupie aryłowej rodnik aryloalkilowy, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, z n a m i e n n y t y m, że związek o wzorze 5, w którym R^1 , R^3 , R^7 , R^8 , n i D mają znaczenie wyżej podane, poddaje się wewnętrznej cyklizacji w temperaturze 150–250°, po czym w przypadku otrzymania związku o wzorze 1 w postaci wolnej zasady związek o wzorze 1 ewentualnie poddaje się reakcji z kwasem zawierającym farmaceutycznie dopuszczalny anion.

2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że reakcję prowadzi się w obecności $ZnCl_2$.

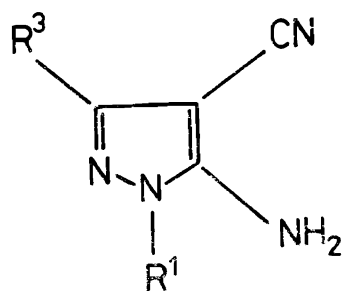
3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, z n a m i e n n y t y m, że cyklizacji poddaje się związek o wzorze 5, w którym R^1 oznacza rodnik n-pentylowy, R^3 , R^7 i R^8 oznaczają atomy wodoru, n oznacza 1, a D oznacza grupę NR^6 , w której R^6 oznacza rodnik n-propylowy.



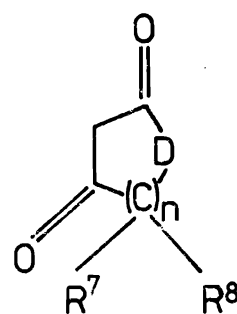
WZÓR 1



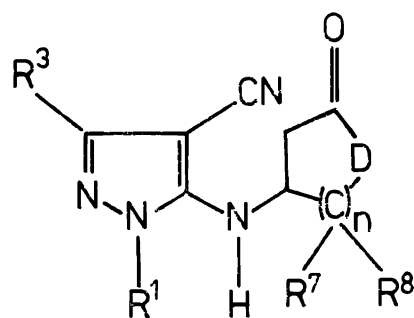
WZÓR 2



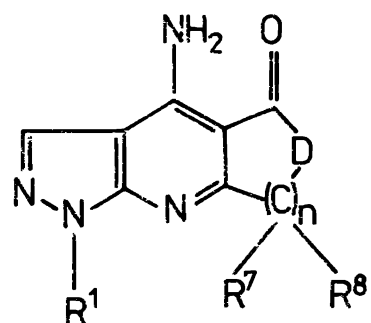
WZÓR 3



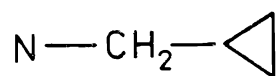
WZÓR 4



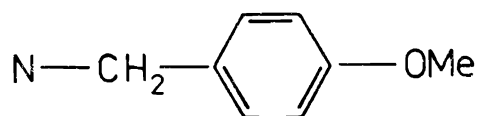
WZÓR 5



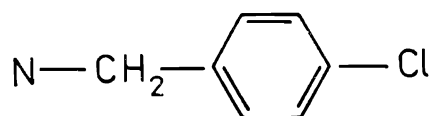
WZÓR 6



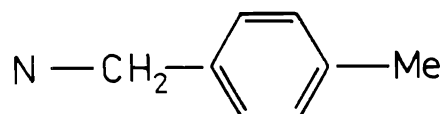
WZÓR 7



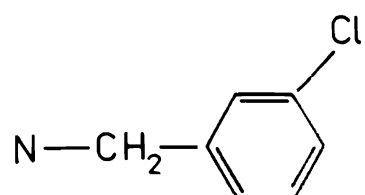
WZÓR 8



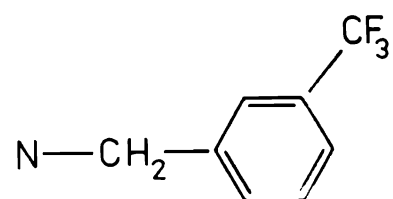
WZÓR 9



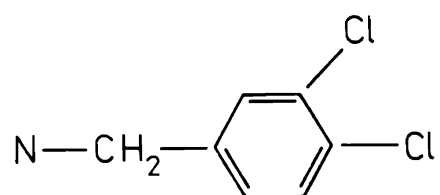
WZÓR 10



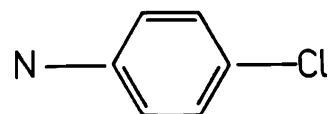
WZÓR 11



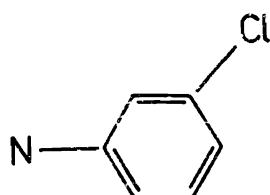
WZÓR 12



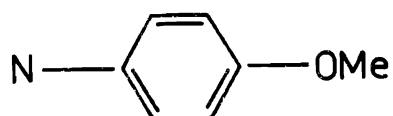
WZÓR 13



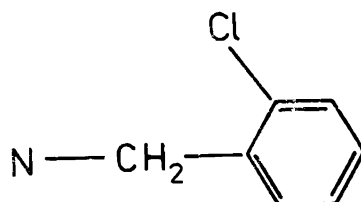
WZÓR 14



WZÓR 15



WZÓR 16



WZÓR 17