



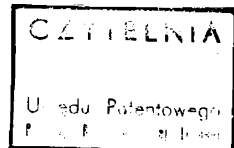
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 10.04.76 (P. 188666)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 07.11.77

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1979



Int. Cl.²
C07D 401/04

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

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

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

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirazolo-(3,4-b)-pirydyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową, trójfluorometylową, podstawioną lub niepodstawioną fenylową, podstawioną lub niepodstawioną α -, β - lub γ -pirydylową.

Nowe pochodne o wzorze 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie wykazują własności farmakologiczne, szczególnie cytotoksyczne. Stwierdzono np., że 3,6-dwuhydroksy-4-fenylopirazolo-(3,4-b)-pirydyna wykazuje 70% zahamowania wzrostu Carcinoma in vivo przy dawce 50 mg/kg (mysz).

Stwierdzono, że nowe związki otrzymuje się, jeżeli β -ketoester o wzorze 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza grupę alkilową, poddaje się kondensacji z 3-amino-pirazolonem-5 w roztworze kwaśnym.

Według innego wariantu postępowania, związki o wzorze 1, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, otrzymuje się również przez kondensację β -ketoestru o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, z hydrazidem kwasu cyjanooctowego, przy czym kondensacja przebiega z dobrą wydajnością zarówno w roztworze zasadowym, np. w alkoholowym roztworze aminy drugorzędowej, jak też w roztworze kwaśnym, np. w środowisku kwasu octowego.

Ponieważ wiadomo, że hydrazyd kwasu cyjanooctowego w środowisku alkalicznym cyklizuje do 3-aminopirazolonu-5, w omawianym wariantcie spo-

2

sobu według wynalazku jako produkt przejściowy powstaje prawdopodobnie 3-aminopirazolon-5, przy czym w warunkach reakcji cyklizacja hydrazidu kwasu cyjanooctowego przebiega nie tylko w środowisku zasadowym, ale nieoczekiwanie również i w kwaśnym.

Sposób według wynalazku, bez względu na to czy jako jeden ze substratów stosuje się 3-aminopirazolon-5 czy też hydrazyd kwasu cyjanooctowego przekształcający się w ten heterocykliczny keton, cechuje prosta technologia. Procesy zachodzą z dobrą wydajnością w granicach 30—90%, a reakcje przebiegają szybko w czasie, przy czym podwyższenie temperatury do wrzenia mieszaniny reakcyjnej przyspiesza reakcję, nie powodując strat produktu końcowego, ani reakcji ubocznych.

Przykład I. Mieszaninę 0,04 mola benzoilo-octanu etylu, 0,04 mola 3-aminopirazolonu-5 w 25 ml kwasu octowego ogrzewano kilka godzin w temperaturze wrzenia medium. Wydzielony osad odsączono i krystalizowano z roztworu kwasu octowego. Otrzymano 3,6-dwuhydroksy-4-fenylopirazolo-(3,4-b)-pirydynę o temperaturze topnienia 320°C (rozkład) z wydajnością 76%.

Przykład II. Mieszaninę 0,03 mola benzoilo-octanu etylu, 0,03 mola hydrazidu kwasu cyjanooctowego, 0,03 mola piperidyny w 30 ml alkoholu etylowego ogrzewano w łaźni wodnej w ciągu 4 godzin. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika, do pozostałości dodano aceton, po czym z wydzielonego

osadu, za pomocą krystalizacji frakcyjnej wyodrębniono produkt. Otrzymano 3,6-dwuhydroksy-4-fenylpirazolo-(3,4-b)-pirydynę o temperaturze topnienia 320°C z wydajnością 30%.

Przykład III. Mieszaninę 0,03 mola γ -pirydoiloocetanu etylu, 0,03 mola 3-aminopirazolonu-5 w 20 ml kwasu octowego ogrzewano kilka godzin w temperaturze wrzenia medium. Wydzielony osad odsączono i krystalizowano z alkoholu etylowego. Otrzymano 3,6-dwuhydroksy-4-(γ -pirydylo)-pirazolo-(3,4-b)-pirydynę o temperaturze topnienia 340°C z wydajnością 60%.

Przykład IV. Mieszaninę 0,03 mola β -pirydoiloocetanu etylu, 0,03 mola 3-aminopirazolonu-5 ogrzewano w 30 ml 30% kwasu solnego w ciągu 1,5 godziny. Po neutralizacji, wydzielony osad krystalizowano z kwasu octowego. Otrzymano 3,6-dwuhydroksy-4-(β -pirydylo)-pirazolo-(3,4-b)-pirydynę o temperaturze topnienia 350°C (rozkład) z wydajnością 70%.

Przykład V. Mieszaninę γ,γ,γ' -trójfluoroacetyloocetanu etylu (1,849 g, 0,01 mola), 3-aminopirazolonu-5 (0,99 g, 0,01 mola) ogrzewano 2 godziny w lodowatym kwasie octowym. Wydzielony osad krystalizowano z mieszaniny etanol-woda. Otrzymano 3,6-dwuhydroksy-4-trójfluorometylopirazolo-(3,4-b)-pirydynę o temperaturze topnienia 330°C (rozkład) z wydajnością 60%.

Przykład VI. Mieszaninę 0,01 mola 3-aminopirazolonu-5 i 0,01 mola acetyloocetanu etylu w 25-procentowym roztworze kwasu solnego ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu godziny. Po zobojętnieniu roztworem węgla sodowego wytrącony osad odsączono i krystalizowano z kwasu octowego. Otrzymano 3,6-dwuhydroksy-4-mety-

lopirazolo-(3,4-b)-pirydynę o temperaturze topnienia 310°C (rozkład) z wydajnością 80%.

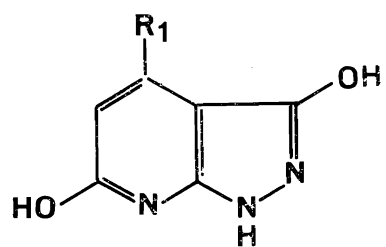
Przykład VII. Mieszaninę 0,01 mola p-nitrobenzoiloocetanu etylu i 0,01 mola 3-aminopirazolonu-5 ogrzewano w ciągu 10 minut w roztworze kwasu octowego. Wydzielony osad krystalizowano z mieszaniny dwumetyloformamid kwas octowy lub dwumetyloformamid woda. Otrzymano 3,6-dwuhydroksy-4-(p-nitrofenylo)-pirazolo-(3,4-b)-pirydynę o temperaturze topnienia 320—330°C (z rozkładem) z wydajnością 72%.

Zastrzeżenia patentowe

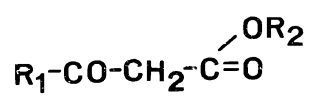
1. Sposób wytwarzania pochodnych pirazolo-(3,4-b)-pirydyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową, trójfluorometylową, podstawioną lub niepodstawioną grupę fenylową, bądź podstawioną lub niepodstawioną α -, β - lub γ -pirydylową, **znamienny tym**, że β -ketoester o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza grupę alkilową, poddaje się kondensacji z 3-aminopirazolonem-5 w roztworze kwaśnym.

2. Sposób wytwarzania pochodnych pirazolo-(3,4-b)-pirydyny o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową, trójfluorometylową, podstawioną lub niepodstawioną grupę fenylową, bądź podstawioną lub niepodstawioną α -, β - lub γ -pirydylową, **znamienny tym**, że β -ketoester o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza grupę alkilową, poddaje się kondensacji z hydrazidem kwasu cyjanooctowego w roztworze alkoholowym w obecności aminy drugorzędowej lub w roztworze kwaśnym.

101 092



Wzór 1



Wzór 2