



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **39825** (13) **U**
(51) **МПК (2009)**
C07D 231/00
C07D 243/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ 1-ЗАМІЩЕНИХ 1,5,6,8-ТЕТРАГІДРОПІРАЗОЛО[3,4-е][1,4]-ДІАЗЕПІН-4,7-ДІОНІВ

1

2

(21) u200812670

(22) 29.10.2008

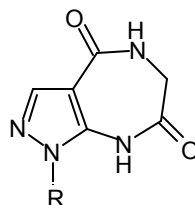
(24) 10.03.2009

(46) 10.03.2009, Бюл.№ 5, 2009 р.

(72) ВОВК МИХАЙЛО ВОЛОДИМИРОВИЧ, UA,
БОЛЬБУТ АНДРІЙ ВІКТОРОВИЧ, UA, ЛІЩИНСЬ-
КИЙ АНТОН АНАТОЛІЙОВИЧ, UA

(73) ІНСТИТУТ ОРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ НАН УКРАЇНИ,
UA

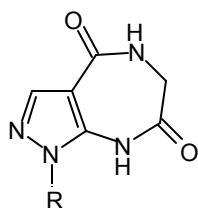
(57) Спосіб одержання 1-заміщених 1,5,6,8-
тетрагідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4,7-діонів
загальної формули:



де R=Me, CH₂Ph, Ph, 4-FC₆H₄,

який **відрізняється** тим, що 2-(5-аміно-1R-1H-4-
піразолілкарбоксамідо)оцтові кислоти піддають
нагріванню в середовищі киплячої оцтової кислоти
впродовж 25-30 год. з наступним виділенням ці-
льових продуктів звичайними методами.

Корисна модель відноситься до органічної хі-
мії, а саме до способу одержання нових похідних
конденсованої гетероциклічної системи піразо-
ло[3,4-е][1,4]-діазепіну загальної формули:

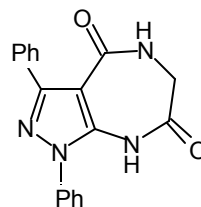


де R= Me, CH₂Ph, Ph, 4-FC₆H₄

Сполуки цього типу можуть знайти застосу-
вання як фармакологічно активні речовини, а та-
кож як попередники для отримання нових фарма-
цевтичних препаратів на основі раніше не
описаних піразолодіазепінових систем.

Наведені сполуки, їх властивості і застосуван-
ня в науковій літературі та патентних виданнях не
описані.

Найближчим структурним аналогом сполук, які
заявляються є 1,3-дифенілпіразоло[3,4-е][1,4]діа-
зепін-4,7-діон формули:



Вказана структура належить до фармакологіч-
но важливого типу конденсованих піразолодіазепі-
нів, представниками якого є препарати ріпазепам
[1] (1-етил-3-метил-8-феніл-4,6-дигідропіразо-
ло[4,3-е][1,4]-діазепін-5(1H)-он) з вираженою седа-
тивною та заспокійливою дією та тілазол [2] (1,3,4-
триметил-8-(1-фторофеніл)-4,6-дигідропіразо-
ло[4,3-е][1,4]-діазепін-5(1H)-он) з сильним транкві-
лізуючим та антиконвульсійним ефектом. Описа-
ний в літературі метод синтезу 1,3-
дифенілпіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4,7-діону ба-
зується на дев'ятистадійному перетворенні диме-
тилового естеру 1,3-дифеніл-1H-піразоло-4,5-
дикарбонової кислоти [3]. Найважливішими промі-
жними стадіями процесу є гідроліз складноестер-
ної групи в положенні 5 з наступним ацилюванням
карбоксильної групи етилхлороформіатом і її пе-
ретворення в азидогрупу. Утворений ацилазид
перегрупували по Курціусу до відповідного ізо-
ціанату, з якого приєднанням трет.-бутанолу утво-

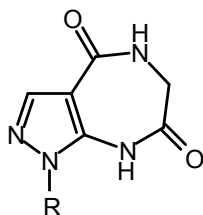
(13) **U**

(11) **39825**

(19) **UA**

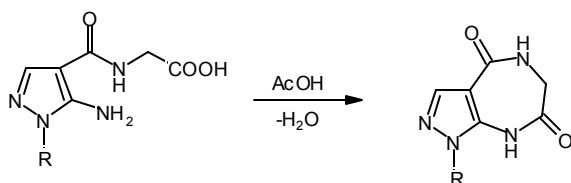
рювали Вос-захищену амінопохідну з подальшим гідролізом другої естерної групи [4]. Послідовна обробка отриманої 5-[(трет.-бутоксикарбоніл)аміно]-1,3-дифеніл-1H-піразол-4-карбонової кислоти дициклогексилкарбодіїмідом та гідрохлоридом метилового естеру гліцину через проміжний піразоло[3,4-d][1,3]оксазин приводила до суміші N-(метоксикарбоніл)метиламіду 5-[(трет.-бутоксикарбоніл)аміно]піразол-4-карбонової кислоти та 5-(метоксикарбоніл)метил-6-трет.-бутоксипіразоло[3,4-d]піримідину в приблизно однаковому співвідношенні. Подальше зняття захисної Вос-групи із поліфункціонального піразолу та наступна обробка утвореного аміноестеру етилатом натрію в етанолі приводила до замикання циклу і утворення цільової сполуки [5]. Багатостадійність процесу, використання високотоксичних реагентів (дициклогексилкарбодіїмід, етилхлороформіат), неселективний перебіг окремих стадій процесу та препаративні труднощі, пов'язані із виділенням проміжних продуктів вагомо знижують ефективність розглянутого методу.

Задачею корисної моделі є спосіб одержання нових 1-заміщених 1,5,6,8-тетрагідропіразоло[3,4-e][1,4]діазепін-4,7-діонів загальної формули:



де R=Me, CH₂Ph, Ph, 4-FC₆H₄

Спосіб отримання сполук, які заявляються, полягає в тому, що 2-(5-аміно-1R-1H-4-піразолілкарбоксамідо)оцтові кислоти піддають нагріванню в середовищі киплячої оцтової кислоти впродовж 25-30 год. Цільові продукти виділяють із реакційної суміші стандартними методами. Виходи становлять 71-84%.



де R=Me, CH₂Ph, Ph, 4-FC₆H₄

Запропонований синтетично простий метод внутрішньомолекулярної циклоконденсації похідних піразолілкарбоксамідооцтових кислот відкриває шлях до сполук, які можуть знайти практичне застосування як фармацевтичні препарати, а також, завдяки наявності в структурі конденсованої системи схильних до легкої хімічної модифікації карбамоїльних груп, як важливі скафолди для створення комбінаторних бібліотек потенційних протіків.

Отриманий результат не можна було заздалегідь передбачити, оскільки, виходячи з поліфункці-

онального характеру 2-(5-аміно-1R-1H-4-піразолілкарбоксамідо)оцтових кислот (наявність нуклеофільних аміно- і карбамоїльних груп та електрофільної карбоксильної групи), не виключалась можливість перебігу в кислому середовищі процесів міжмолекулярної конденсації.

Вагомою перевагою запропонованого методу є те, що вихідні 2-(5-аміно-1R-1H-4-піразолілкарбоксамідо)оцтові кислоти з високими виходами отримуються з доступних 5-аміно-4-ціанопіразолів [6] кип'ятінням в мурашиній кислоті при 101°C [7], алкілуванням утворених піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів естерами монохлорооцтової кислоти та подальшим розкриттям піримідинового циклу з одночасним гідролізом складноестерної групи в лужному середовищі [8].

Індивідуальність та склад 1-заміщених 1,5,6,8-тетрагідропіразоло[3,4-e][1,4]діазепін-4,7-діонів доказані результатами хромато-масспектрометрії і елементного аналізу, а будова -ІЧ та ЯМР¹H спектрами.

Корисна модель ілюструється загальним методом отримання 1-заміщених 1,5,6,8-тетрагідропіразоло[3,4-e][1,4]діазепін-4,7-діонів і фізико-хімічними характеристиками всіх синтезованих сполук.

Загальний спосіб одержання 1-заміщених 1,5,6,8-тетрагідропіразоло[3,4-e][1,4]діазепін-4,7-діонів.

Розчин 20ммоль 2-(5-аміно-1R-1H-4-піразолілкарбоксамідо)оцтової кислоти в 40мл крижаної оцтової кислоти витримують при температурі кипіння впродовж 25-30год. Реакційну суміш охолоджують, утворений осад відфільтровують, фільтрат випаровують, до залишку додають 20мл води, утворений осад відфільтровують, об'єднують із попередньо відфільтрованим, промивають 20мл води і сушать на повітрі.

Приклад 1.

1-Метил-1,5,6,8-тетрагідропіразоло[4,3-e][1,4]діазепін-4-діон. Вихід 79%, т. топл. >300°C. Знайдено, %: С 46.92; Н 4.32; N 30.91; М⁺ 179. С₇H₈N₄O₂. Вирахувано, %: С 46.67; Н 4.48; N 31.10; М 180.17. ІЧ спектр (KBr), см⁻¹: 1665, 1700 (C=O), 3230, 3300 (N-H).

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆): 3.66 д (2H, CH₂), 3.74 с (3H, CH₃), 7.66 с (1H, H³), 7.91 т (1H, NH), 11.11с (1H, NH).

Приклад 2.

1-Бензил-1,5,6,8-тетрагідропіразоло[4,3-e][1,4]діазепін-4-діон. Вихід 83%, т. топл. 178-180°C. Знайдено, %: С 61.24; Н 4.88; N 22.05; М⁺ 256. С₁₃H₁₂N₄O₂. Вирахувано, %: С 60.93; Н 4.72; N 21.86; М 256.27. ІЧ спектр (KBr), см⁻¹: 1670, 1700 (C=O), 3250, 3310 (N-H).

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆): 3.66 д (2H, CH₂), 5.36 с (2H, CH₂Ph), 7.14-7.33 м (5Hаром.), 7.74 с (1H, H³), 7.89 с (1H, NH), 11.20 с (1H, NH).

Приклад 3.

1-Феніл-1,5,6,8-тетрагідропіразоло[4,3-e][1,4]діазепін-4-діон. Вихід 83%, т. топл. >300°C. Знайдено, %: С 59.23; Н 4.01; N 23.36; М⁺ 242. С₁₂H₁₀N₄O₂. Вирахувано, %: С 59.50; Н 4.16; N 23.13; М 242.24. ІЧ спектр (KBr), см⁻¹: 1670, 1695 (C=O), 3220, 3290 (N-H).

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 3.80 д (2H, CH_2), 7.42-7.64 м (5Hаром.), 7.93 с (1H, H^3), 8.02 т (1H, NH), 11.01 с (1H, NH).

Приклад 4.

1-(4-Фторофеніл)-1,5,6,8-

тетрагідропіразоло[4,3-е][1,4]діазепін-4-діон. Вихід 83%, т.топл. $>300^\circ\text{C}$. Знайдено, %: C 55.63; H 3.40; N 21.78; M^+ 260. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_4\text{O}_2$. Вираховано, %: C 55.39; H 3.49; N 21.53; M 260.23. ІЧ спектр (KBr), cm^{-1} : 1660, 1695 (C=O), 3240, 3290 (N-H).

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6): 3.80 д (2H, CH_2), 7.40 м (2Hаром.), 7.66 м (2Hаром.), 7.93 с (1H, H^3), 8.03 т (1H, NH), 10.81 с (1H, NH).

Література

1. De Wald H.A., Nordin I.C., L'Italien Y.J., Parcel R.F. Pyrazolodiazepines. 1,3-(and 2,3-)Dialky1-4,6-dihydro-8-arylpyrazolo[4,3-e][1,4]diazepin-5-ones as Antiaxiety Agents //J. Med. Chem. - 1973. - Vol.16, №12. - P.1346-1354.

2. De Wald H.A., Lobbstaal S., Butler D.E. Pyrazolodiazepines. 2,4-Ary1-1,3-dialky1-6,8-dihydropyrazolo[3,4-e][1,4]diazepin-7(1H)-ones //J. Med. Chem. - 1977. - Vol.20, №12. - P.1562-1569.

3. Wamhoff H., Zahran M. Dihalogenotriphenylphosphoranes in Heterocyclic Synthesis. 15. A Simple One-Pot-Procedure for Generation of Nitrilimines with the Aid Dihalogenotriphenylphosphoranes: 1,3-

Dipolar cycloadditions and 1,5-Electrocyclizations //Synthesis. - 1987. - Vol.10. - P.876-879.

4. E1-Mahdi O, Lavergne J.-P., Viallefont P., Akssira M. Synthese D'amino acides pyrazoliques //Bull. Soc. Chim. Belg. - 1995. - Vol. 104, №1. - P.31-38.

5. E1-Mahdi O, Lavergne J.-P., Viallefont P., Akssira M., Sedqui A. Synthesis of cyclodipeptides from β -pyrazolic amino acids //Bull. Soc. Chim. Fr. - 1995. - Vol. 132, №7. - P.675-680.

6. Cheng C.C., Robins R.K. Potential Purine Antagonists. VI. Synthesis of 1-Alky1 - and 1-Ary1-4-substituted Pyrazolo[3,4-d]pyrimidines //J. Org. Chem. - 1956. - Vol. 21. - P.1240-1242.

7. Peat A.J., Boucheron J.A., Dickerson S.H., Mills W., Peckha J.M., Preugschat F., Smalley T., Schweiker S.L., Laume R., Wilson J.R. Novel pyrazolopyrimidine derivatives as GSK-3 inhibitors //Biorg. Med. Chem. Lett - 2004. - Vol.14, №9. - P.2121-2126.

8. Більбут А.В., Ліщинський А.А., Вовк М.В. Конденсовані піримідинові системи. 8. Гідролітичне розщеплення 5-алкіл-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4d]піримідин-4-онів як зручний метод синтезу N-алкіламідів 5-аміно-4-піразолкарбонових кислот //Журн. орган. фарм. хім. - 2007. - Т.5, №3. - С.64-66.