

УДК 547.859 + 547.772.1 + 547.892

КОНДЕНСОВАНІ ПІРИМІДИНОВІ СИСТЕМИ. 9*. СИНТЕЗ ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛО[3,4-е][1,4]ДІАЗЕПІНУ НА ОСНОВІ ПРОДУКТІВ ГІДРОЛІТИЧНОГО РОЗЩЕПЛЕННЯ 5-ЗАМІЩЕНИХ 1,5-ДИГІДРО-4Н-ПІРАЗОЛО[3,4-d] ПІРИМІДИН-4-ОНІВ

А.В.Больбут, А.А.Ліщинський, І.М.Мельничук, М.В.Вовк

Інститут органічної хімії НАН України
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 5. E-mail: mvovk@i.com.ua*Ключові слова:* 1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідини; аміди 5-аміно-4-піразолокарбонових кислот; піразоло[3,4-е][1,4]діазепіни**Внутрішньомолекулярні циклоконденсації продуктів гідролітичного розщеплення 5-заміщених 1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-онів — N-(карбоксиметил, 2,2-діетоксиетил, ароілметил) амідів 5-аміно-4-піразолокарбонових кислот супроводжуються утворенням нових похідних піразоло[3,4-е][1,4]діазепіну.****CONDENSED PYRIMIDINE SYSTEMS.****9. SYNTHESIS OF PYRAZOLO[3,4-e][1,4] DIAZEPINES DERIVATIVES BASED ON THE PRODUCTS OF HYDROLYTIC RING CLEAVAGE OF 5-SUBSTITUTED 1,5-DIHYDRO-4H-PYRAZOLO[3,4-d]PYRIMIDIN-4-ONES**

A.V.Bolbut, A.A.Lishchynsky, I.M.Melnychuk, M.V.Vovk

*Intramolecular cyclocondensations of the products of 5-substituted 1,5-dihydro-4H-pyrimidin-4-ones — N-(carboxymethyl, 2,2-diethoxyethyl, aroylmethyl)amides 5-amino-4-pyrazolocarboxylic acids — lead to formation of new derivatives of pyrazolo[3,4-e][1,4]diazepines.***КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРИМИДИНОВЫЕ СИСТЕМЫ.****9. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛО[3,4-е][1,4]ДІАЗЕПИНА НА ОСНОВЕ ПРОДУКТОВ ГИДРОЛИТИЧЕСКОГО РАСЩЕПЛЕНИЯ 5-ЗАМЕЩЕННЫХ 1,5-ДИГИДРО-4Н-ПИРАЗОЛО[3,4-d] ПИРИМИДИН-4-ОНОВ**

A.V.Bolbut, A.A.Lishchynsky, I.M.Melnychuk, M.V.Vovk

Внутримолекулярные циклоконденсации продуктов гидролитического расщепления 5-замещенных 1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-онов — N-(карбоксиметил, 2,2-диэтоксигетил, ароилметил)амидов 5-амино-4-пиразолкарбоновых кислот сопровождаются образованием новых производных пиразоло[3,4-е][1,4]дiazепина.

1,4-Бензодіазепіни — речовини із широким спектром анксиолітичної, седативно-гіпнотичної, антиконвульсивної та м'язорозслаблювальної дії [2]. Їх гетероаналоги піразоло[1,4]діазепіни також належать до фармакологічно важливого типу сполук, представниками якого є препарати "Рипазепам" [3] з седативною і заспокійливою дією та "Тилазол" [4] з транквілізуючою, седативною і антиконвульсивною активністю.

Основним методом дизайну піразоло[1,4]діазепінових систем є діазепіноанелювання піразольного циклу, що приводить до двох типів структур: піразоло[3,4-е]- та піразоло[4,3-е][1,4]діазепінів. Описані в літературі [5-10] підходи до їх отримання, як правило, є багатостадійними і не завжди селективними, вимагають важкодоступних і відносно дорогих реагентів, часто супроводжуються препаративними труднощами, пов'язаними з виділенням проміжних продуктів.

Раніше [1] нами було встановлено, що при дії лугу 5-алкілзаміщені 1,5-дигідро-4Н-піразоло[3,4-d]піримідин-4-они зазнають розщеплення до N-алкіламідів 5-аміно-4-піразолокарбонових кислот (схема 1).

Предметом даного дослідження стало використання ряду функціональних N-алкіламідів типу 2 для ефективного синтезу нових піразоло[1,4]діазепінових сполук.

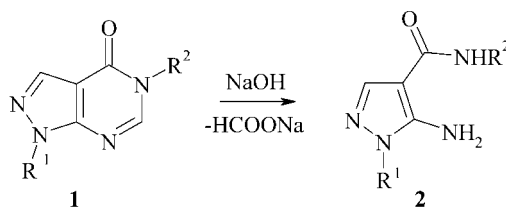
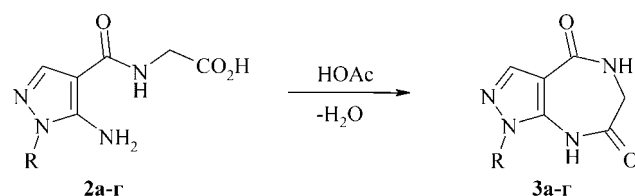
R¹ = Me, Ph; R² = CH₂COOH, CH₂CH(OEt)₂

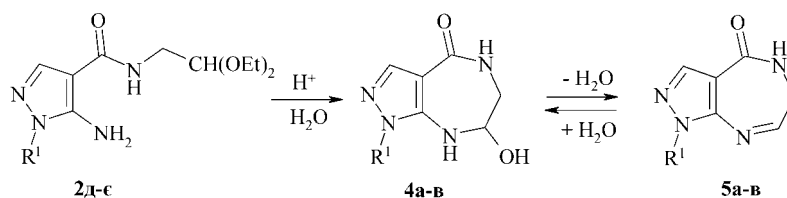
Схема 1

* Повідомлення 8 див. [1]



2,3, R=Me (а), CH₂Ph (б), Ph (в), 4-FC₆H₄ (г)

Схема 2



2, R= Me (д), Ph (е), 4-FC₆H₄ (є); 4,5, R=Me (а), Ph (б), 4-FC₆H₄ (в)

Схема 3

Знайдено, що 2-(5-аміно-1H-4-піразолілкарбоксамідо)оцтові кислоти **2а-г** при кип'ятінні в середовищі оцтової кислоти впродовж 40-45 год перетворюються на 1-замінені 1,5,6,8-тетрагідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4,7-діони **3а-г** з виходами 71-84% (схема 2).

ІЧ-спектри сполук **3а-г** мають дві смуги поглинання груп С=О при 1660-1670 см⁻¹ та 1695-1700 см⁻¹. У спектрах ЯМР ¹Н наявні дублети метиленової групи діазепінового циклу при 3.66-3,80 м.ч. та триплети N³Н протону при 7,74-8,02 м.ч. з КССВ 5,0 Гц.

5-Аміно-N-(2,2-діетоксietил)-1H-піразол-4-карбоксаміди **2д-ж** при 5 хв кип'ятінні в воді у присутності каталітичної кількості соляної кислоти дають 7-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4(1H)-они **4а-в**. Найбільш імовірно, що в цій конденсації спочатку утворюються діазепіни **5а-в**, азометинова група яких достатньо активована акцепторним піразольним циклом і відносно легко приєднує воду (схема 3).

В ІЧ-спектрах сполук **4а-г** смуги поглинання групи С=О прописуються в діапазоні 1635-1645 см⁻¹, а ОН — у діапазоні 3640-3650 см⁻¹. Групи NH фіксуються у вигляді двох смуг: широкої при 3340-3350 см⁻¹, що відповідає коливанням асоційованої форми NH:C=O, та вузької при 3445-3450 см⁻¹, характерної для неасоційованої форми.

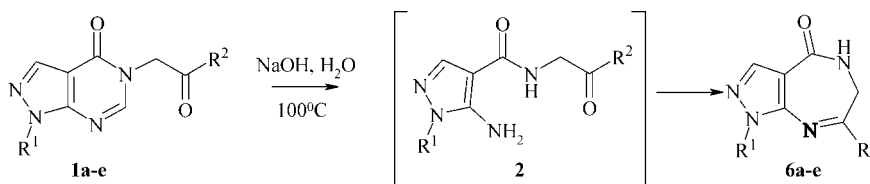
У спектрах ЯМР ¹Н свіжоприготовлених розчинів цих речовин в ДМСО-d₆ спостерігаються мультиплети СН₂-протонів при 3.12-3.26 м.ч. та СН-протону при 4.92 м.ч. та дублет N⁴Н протону при 5.64 м.ч. При тривалому (24 год) зберіганні даних розчинів спостерігається зміна інтенсивності сигналів СН₂, СН та NH-протонів і поява додаткового дублету дублетів СН₂ групи при 3.71 м.ч., що, на нашу думку, є свідченням спонтанного елімінування води і встановлення рівноваги між структурами **4** та **5**.

На відміну від стабільних амідів **2а-є** їх N-ароїлметильні аналоги, які утворюються при гідролітичному розщепленні 5-ароїлметилпіримідин-4-онів **1а-е**, нестійкі в реакційних умовах (водне або водно-диметилсульфоксидне середовище) і внутрішньомолекулярно конденсуються до 1,7-дизаміщених 5,6-дигідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4(5)-онів **6а-е** (схема 4).

Структура сполук **6а-е** узгоджується з даними ІЧ-спектрів (смуги поглинання групи С=О в інтервалах 1695-1705 см⁻¹ та групи N-H в діапазоні 3190-3510 см⁻¹) та спектрів ЯМР ¹Н (типів дублетів протонів групи СН₂ при 4.10-4.27 м.ч. з КССВ 5.0-5.2 Гц).

Експериментальна частина

ІЧ-спектри синтезованих сполук записані на спектрофотометрі UR-20 в таблетках КВr. Спект-



1,6, R¹= Me, R²=Ph (а), 4-ClC₆H₄ (б), 4-MeOC₆H₄ (в); R¹= Ph, R²= Ph (г), 4-FC₆H₄ (д); R¹=4-FC₆H₄, R²=3-ClC₆H₄ (е)

Схема 4

ри ЯМР ^1H отримані на приладі Bruker Avance DRX-500 (500.13 МГц), внутрішній стандарт — ТМС в розчинах DMSO-d_6 . Хроматомас-спектри виміряні на приладі Agilent 1100\DAD\MSD\VLG1 1965a.

1-Заміщені 1,5,6,8-тетрагідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4,7-діони 3а-г. Розчин 20 ммоль 2-(5-аміно-4-піразолілкарбоксамідо)оцтової кислоти в 40 мл крижаної оцтової кислоти витримували при температурі кипіння впродовж 40-45 год. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували, фільтрат випарювали, до залишку додавали 20 мл води, утворений осад відфільтровували, об'єднували з попередньо відфільтрованим, промивали 20 мл води і сушили на повітрі.

1-Метил-1,5,6,8-тетрагідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4,7-діон 3а. Вихід — 79%. Т.пл. — $>300^\circ\text{C}$. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1665, 1700($\text{C}=\text{O}$), 3230, 3300 (N-H). Спектр ЯМР, δ , м.ч.: 3.66 д (2H, CH_2), 3.74 с (3H, CH_3), 7.66 с (1H, H^3), 7.91 т (1H, NH), 11.10 с (1H, NH). Знайдено, %: C 46,92; H 4,32; N 30,91; M^+ 181. $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2$. Вирахувано, %: C 46,67; H 4,48; N 31,10; M 180,17.

1-Бензил-1,5,6,8-тетрагідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4,7-діон 3б. Вихід — 83%. Т.пл. — $178-180^\circ\text{C}$. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1670, 1700($\text{C}=\text{O}$), 3250, 3310 (N-H). Спектр ЯМР, δ , м.ч.: 3.66 д (2H, CH_2), 5.36 с (2H, CH_2Ph), 7.14-7.33 м (5 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.74 с (1H, H^3), 7.89 с (1H, NH), 11.20 с (1H, NH). Знайдено, %: C 61,24; H 4,88; N 22,05; M^+ 257. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Вирахувано, %: C 60,93; H 4,72; N 21,86; M 256,27.

1-Феніл-1,5,6,8-тетрагідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4,7-діон 3в. Вихід — 76%. Т.пл. — $>300^\circ\text{C}$. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1670, 1695($\text{C}=\text{O}$), 3220, 3290 (N-H). Спектр ЯМР, δ , м.ч.: 3.80 д (2H, CH_2), 7.42-7.64 м (5 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.93 с (1H, H^3), 8.02 т (1H, NH), 11.01 с (1H, NH). Знайдено, %: C 59,23; H 4,01; N 23,36; M^+ 243. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Вирахувано, %: C 59,50; H 4,16; N 23,13; M 242,24.

1-(4-Фторофеніл)-1,5,6,8-тетрагідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4,7-діон 3г. Вихід — 80%. Т.пл. — $>300^\circ\text{C}$. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1660, 1695($\text{C}=\text{O}$), 3240, 3290 (N-H). Спектр ЯМР, δ , м.ч.: 3.80 д (2H, CH_2), 7.40 м (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.66 м (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.93 с (1H, H^3), 8.03 т (1H, NH), 10.81 с (1H, NH). Знайдено, %: C 55,63; H 3,40; N 21,78; M^+ 261,2. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_4\text{O}_2$. Вирахувано, %: C 55,39; H 3,49; N 21,53; M 260,23.

1-Заміщені 7-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4(1H)-они 4а-в. Суспензію 20 ммоль 5-аміно-N-(2,2-діетоксипетил)-1H-піразол-4-карбоксаміду 2д-ж в 20 мл води в присутності каталітичної кількості соляної кислоти кип'ятили впродовж 5 хв до повної гомогенізації розчину. Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували і кристалізували з води.

1-Метил-7-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4(1H)-он 4а. Вихід — 82%. Т.пл. — $195-197^\circ\text{C}$. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1635($\text{C}=\text{O}$), 3345, 3445 (N-H), 3650 (O-H). Спектр ЯМР ^1H , δ ,

м.ч.: 3.06 м, 3.22 м (2H, CH_2), 3.50 с (3H, CH_3), 4.95 м (1H, CH), 5.69 д (1H, NH), 7.08 м (1H, OH), 7.63 с (1H, H^3), 7.42 т (1H, NH). Знайдено, %: C 47,05; H 5,91; N 29,85; M^+ 183. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$. Вирахувано, %: C 46,15; H 5,53; N 30,75; M 182,18.

1-Феніл-7-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4(1H)-он 4б. Вихід — 84%. Т.пл. — $257-260^\circ\text{C}$. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1640 ($\text{C}=\text{O}$), 3345, 3450 (N-H), 3645 (O-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.15 м, 3.30 м (2H, CH_2), 4.93 м (1H, CH), 5.56 д (1H, NH), 7.16 м (2H, NH + OH), 7.40 м (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.50 м (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.63 с (1H, H^3). Знайдено, %: C 58,17; H 5,03; N 22,70; M^+ 245. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2$. Вирахувано, %: C 59,01; H 4,95; N 22,94; M 244,26.

1-(4-Фторфеніл)-7-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4(1H)-он 4в. Вихід — 85%. Т.пл. — $222-224^\circ\text{C}$. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1640 ($\text{C}=\text{O}$), 3350, 3445 (N-H), 3640 (O-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.14 м, 3.27 м (2H, CH_2), 4.93 м (1H, CH), 5.63 д (1H, NH), 7.38 м (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$ + NH + OH), 7.52 м (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.67 с (1H, H^3). Знайдено, %: C 54,04; H 4,68; F 6,95; N 22,01; M^+ 263. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{O}_2$. Вирахувано, %: C 54,96; H 4,23; F 7,24; N 21,36; M 262,25.

1,7-Дизаміщені 5,6-дигідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4(1H)-они 6а-е. До 150 мл 0,1 М водного (у випадках 1а-в) або водно-диметилсульфоксидного, 3:1 (у випадках 1г-е) розчину гідроксиду натрію додавали 15 ммоль 1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-д]піримідин-4-ону 1а-е і нагрівали при кипінні впродовж 5 год (у випадку сполук 1а-в) або 24 год (у випадку сполук 1г-е). Реакційну суміш охолоджували, утворений осад відфільтровували і кристалізували з ацетонітрилу.

1-Метил-7-феніл-5,6-дигідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4(1H)-он 6а. Вихід — 92%. Т.пл. — $241-243^\circ\text{C}$. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1695 ($\text{C}=\text{O}$), 3450, 3510 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.91 с (3H, CH_3), 4.14 д (2H, CH_2), 7.53-7.66 м (3 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.80 т (1H, NH), 7.88 с (1H, H^3), 8.14 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: C 64,83; H 5,22; N 23,15; M^+ 241. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$. Вирахувано, %: C 64,99; H 5,03; N 23,32; M 240,27.

1-Метил-7-(4-хлорофеніл)-5,6-дигідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4(1H)-он 6б. Вихід — 93%. Т.пл. — $210-212^\circ\text{C}$. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1700 ($\text{C}=\text{O}$), 3440, 3500 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.90 с (3H, CH_3), 4.12 д (2H, CH_2), 7.60 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.77 т (1H, NH), 7.88 с (1H, H^3), 8.15 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: C 56,98; H 4,02; Cl 12,71; N 20,64; M^+ 275. $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$. Вирахувано, %: C 56,84; H 4,04; Cl 12,91; N 20,39; M 274,71.

1-Метил-7-(4-метоксифеніл)-5,6-дигідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4(1H)-он 6в. Вихід — 95%. Т.пл. — $244-246^\circ\text{C}$. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1695 ($\text{C}=\text{O}$), 3430, 3510 (N-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.87 д (6H, OMe, CH_3), 4.10 д (2H, CH_2), 7.12 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.71 т (1H, NH), 7.83 с (1H, H^3), 8.12 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: C 62,07; H 5,31; N 20,78; M^+ 271.

$C_{14}H_{14}N_4O_2$. Вирахувано, %: С 62,21; Н 5,22; N 20,73; М 270,29.

1,7-Дифеніл-5,6-дигідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4(1H)-он бг. Вихід — 74%. Т.пл. — 230-232°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1705 (C=O), 3190 (N-H). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 4.27 д (2H, CH_2), 7.45 т (1H, NH), 7.51-7.67 м (5H_{аром.}), 7.75 д (2H_{аром.}), 7.96-8.01 м (3H_{аром.}) 8.15 с (1H, H^3). Знайдено, %: С 71,32; Н 4,47; N 18,74; М⁺ 303. $C_{18}H_{14}N_4O$. Вирахувано, %: С 71,51; Н 4,67; N 18,53; М 302,34.

1-Феніл-7-(4-фторофеніл)-5,6-дигідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4(1H)-он бд. Вихід — 72%. Т.пл. — 256-258°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1700 (C=O), 3210 (N-H). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 4.27 д (2H, CH_2), 7.36-7.50 м (3H_{аром.}), 7.57 т (2H_{аром.}), 7.74 д (2H_{аром.}), 7.97 т (1H, NH), 8.05-8.14 м (3H_{аром.}, H^3). Знайдено, %: С 67,55; Н 4,12; F 5,73; N 17,25;

М⁺ 321. $C_{18}H_{13}FN_4O$. Вирахувано, %: С 67,49; Н 4,09; F 5,93; N 17,49; М 320,33.

1-(4-Фторофеніл)-7-(3-хлорофеніл)-5,6-дигідропіразоло[3,4-е][1,4]діазепін-4(1H)-он бе. Вихід — 84%. Т.пл. — 264-266°C. ІЧ-спектр, ν , cm^{-1} : 1695 (C=O), 3210 (N-H). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 4.26 с (2H, CH_2), 7.25-8.25 м (8H_{аром.}+ H^3 + NH). Знайдено, %: С 61,09; Н 3,35; Cl 10,16; F 5,31; N 15,62; М⁺ 355. $C_{18}H_{12}ClFN_4O$. Вирахувано, %: С 60,94; Н 3,41; Cl 9,99; F 5,36; N 15,79; М 354,77.

Висновки

Запропоновано препаративно зручний метод отримання похідних піразоло[3,4-е][1,4]діазепіну, який базується на внутрішньомолекулярній конденсації N-(карбоксиметил, 2,2-діетоксietил, ароїл-метил) амідів 5-аміно-4-піразолокарбонових кислот.

Література

1. Большут А.В., Ліщинський А.А., Вовк М.В. // *ЖОФХ*. — 2007. — Т. 5, вип. 3. — С. 64-66.
2. Богатский А.В., Андронати С.А., Головенко Н.Я. *Транквилизаторы: 1,4-бензодиазепины и родственные структуры*. — К.: Наукова думка, 1980. — 279 с.
3. DeWald H.A., Nordin I.C., L'Italien Y.J., Parcel R.F. // *J. Med. Chem.* — 1973. — Vol. 16, №12. — P. 1346-1354.
4. DeWald H.A., Nordin I.C., L'Italien Y.J. // *J. Med. Chem.* — 1977. — Vol. 20, №12. — P. 1562-1569.
5. Wamhoff H., Zahran M. // *Synthesis*. — 1987. — Vol. 10. — P. 876-879.
6. Mahdi O., Lavergne J.-P., Viallefont P. // *Bull. Soc. Chim. Belg.* — 1995. — Vol. 104, №1. — P. 31-38.
7. Mahdi O., Lavergne J.-P., Viallefont P. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* — 1995. — Vol. 132, №7. — P. 675-680.
8. Baraldi P.G., Manfredini S., Periotto V. et al. // *J. Med. Chem.* — 1985. — Vol. 28, №5. — P. 683-685.
9. Musante C. // *Gazz. Chim. Ital.* — 1945. — Vol. 75. — P. 109-120.
10. Musante C., Mugnaini E. // *Gazz. Chim. Ital.* — 1947. — Vol. 77. — P. 182-198.

Надійшла до редакції 25.12.2008 р.