



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 30.06.77 (P. 199270)

Pierwszeństwo: 02.07.76 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 11.09.78

Opis patentowy opublikowano: 30.08.1980

Int. Cl.² C07D
403/04

Twórca wynalazku: Berthold Richard Vogt

Uprawniony z patentu: E.R. Squibb and Sons, Inc., Princeton (Stany
Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirazolo [1,5-c] chinazolinu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirazolo [1,5-c] chinazolinu o wzorze 1, w którym R¹ i R², takie same lub różne, oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę fenylową, ewentualnie podstawioną niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, grupę hydroksylową, atomem chlorowca lub grupą -CF₃, albo grupę o wzorze -ZOR⁶, w którym Z oznacza grupę alkilową o 1—10 atomach węgla ewentualnie podstawioną grupą fenylową a R⁶ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę alkanoilową, fenylową, benzylową lub benzoilową, R³ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, benzylową lub fenylową a R⁴ i R⁵, takie same lub różne, oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, grupę hydroksylową, nitrową, lub grupę -CF₃, pod warunkiem, że co najmniej jeden z podstawników R¹ i R² oznacza grupę o wzorze -ZOR⁶.

Najkorzystniejszymi związkami o wzorze 1 są takie, w których R¹ oznacza atom wodoru lub grupę -CH₂OH, R² oznacza grupę -(CH₂)_mCH₃, -CH₂OC(=O)CH₃, -(CH₂)_mOC(=O)R⁶, w którym R⁶ oznacza atom wodoru, grupę metylową, etylową, propylową lub butylową lub grupę fenylową, R³ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a R⁴ i R⁵ oznaczają atom wodoru i/lub grupę metoksylową.

Najbardziej korzystne związki o wzorze 1 można przedstawić wzorem 2 i 3, przy czym R⁶ we wzorze 3 oznacza atom wodoru, grupę metylową, etylową, propylową lub butylową.

O ile nie zaznaczono tego inaczej, określenia „niższa grupa alkilowa” używane w niniejszym opisie oznaczają

2

proste lub rozgałęzione łańcuchy węglowodorowe zawierające do 8 atomów węgla, takie jak grupa metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, III-rzęd.-butylowa, izobutylowa, pentylowa, heksalowa, izohexylowa, heptylowa, 4,4-dwumetylopentylowa, oktylowa, 2,2,4-trójmetylopentylowa itp.

O ile nie zaznaczono tego inaczej, określenie „niższa grupa alkoksylowa” oznacza grupę o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu odpowiadającym wyżej opisanej niższej grupie alkilowej przyłączonej do atomu tlenu. O ile nie zaznaczono tego inaczej, określenie „niższa grupa alkanoilowa” oznacza wyżej opisaną niższą grupę alkilową przyłączoną do grupy karbonylowej.

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirazolo [1,5-c] chinazolinu o wzorze 1, w którym R¹—R⁵ mają znaczenie podane powyżej, polega na reakcji podstawionego acetylenu o wzorze 5 z 3-diazoindolonem-2(3H) o wzorze 4, zgodnie ze schematem przedstawionym na załączonych rysunkach.

Reakcję można prowadzić w obecności nadmiaru związku acetylenowego lub też w dowolnym rozpuszczalniku zasadniczo obojętnym w stosunku do obu reagentów. Jako odpowiednie rozpuszczalniki wymienić można, między innymi, węglowodory alifatyczne, takie jak pentan, heksan, oktan itp., węglowodory aromatyczne, takie jak benzen, toluen, ksyleny itp., chlorowcowane węglowodory, takie jak chlorek metylenu, chloroform, czterochlorek węgla, chlorek etylenu, chlorobenzen, bromobenzen itp., etery, takie jak eter etylowy, eter izopropylowy, eter metylowo-

alifatyczne, takie jak octan metylu, octan etylu, octan butylu itp., różne rozpuszczalniki, takie jak N,N-dwumetyloacetamid, dwumetylosulfotlenek itp. Korzystnymi rozpuszczalnikami są węglowodory aromatyczne, takie jak benzen i toluen, oraz węglowodory chlorowane, takie jak chlorek metylenu.

Ilość użytego rozpuszczalnika nie jest ograniczona, ale musi być wystarczająca dla zapewnienia odpowiednio dobranego mieszania. Zazwyczaj stosunek wagowo-objętościowy reagentów do rozpuszczalnika wynosi co najmniej około 1:2, korzystnie co najmniej około 1:3, chociaż można, w razie potrzeby, stosować większą ilość rozpuszczalnika. Stosunek molowy pochodnej acetylenowej do 3-diazoindolony-2(3H) może zmieniać się w zakresie 1:1—1:100, korzystnie 1:1—1:40. Czas reakcji, zależny jest w pewnym stopniu od temperatury, może zmieniać się w zakresie od 15 minut do 48 godzin, korzystnie od 15 minut do 30 godzin. Reakcję prowadzi się zazwyczaj w temperaturze podwyższonej, na przykład w granicach 40—150°C, dogodnie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, o ile został użyty, lub poniżej około 150°C, korzystnie w zakresie 70—120°C. Produkt o wzorze 1 wyodrębnia się znanymi sposobami. W korzystnych rozpuszczalnikach pirazolo-[1,5-c] chinazolidon-5(6H) jest nierozpuszczalny w temperaturze otoczenia lub niższej, więc produkt reakcji wyodrębnia się poprzez ochłodzenie mieszaniny reakcyjnej i usunięcie wytrąconego osadu.

W przypadku braku rozpuszczalnika nadmiar pochodnej acetylenowej można usunąć drogą destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozciera się z korzystnym rozpuszczalnikiem i odsacza wytrącony produkt. W razie potrzeby pirazolo-[1,5-c] chinazolidon-5(6H) można rekryształizować z dodatkowego rozpuszczalnika.

Pochodne acetylenu stosowane w sposobie według wynalazku w zasadzie są dostępne lub można je łatwo otrzymać znanymi sposobami. Jako przykłady odpowiednich pochodnych acetylenowych można wymienić, między innymi, 3-(izobutylo)-5-metylo-3-hydroksyheksyn-1, butyn-2-ol-1, butyn-3-ol-1, butyn-3-ol-2, decyn-2-ol-1, decyn-3-ol-1, dwuizopropylowyetylokarbinol, 3,6-dwumetyloheptyn-1-ol-3, 2,5-dwumetyloheksyn-3-ol-2, 3,5-dwumetyloheksyn-1-ol-3, 3,4-dwumetyloheptyn-1-ol-3, 3-eryloheptyn-1-ol-3, 4-etyloheksyn-1-ol-3, 3-etylo-5-metyloheptyn-1-ol-3, 4-etylooktyn-1-ol-3, 3-etylopentyn-1-ol-3 (dwuetyloetylokarbinol), heptyn-1-ol-3, heptyn-2-ol-1, heptyn-2-ol-4, heptyn-3-ol-1, heptyn-4-ol-2, heptyn-4-ol-3, heptyn-5-ol-3, heksyn-1-ol-3, heksyn-2-ol-1, heksyn-3-ol-1, heksyn-3-ol-2, heksyn-4-ol-2, heksyn-4-ol-3, heksyn-5-ol-1, heksyn-5-ol-3, metylo-(n-amilo)etylokarbinol, 2-metylobutyn-3-ol-2, 3-metyloheptyn-1-ol-3, 3-metyloheptyn-4-ol-3, 3-metylobutyn-1-ol-3, 3,5-dwumetyloheksyn-1-ol-3, 3,6-dwumetyloheptyn-1-ol-3, 4-metyloheptyn-1-ol-3, 4-metyloheptyn-2-ol-4, 2-metyloheksyn-3-ol-2, 3-metyloheksyn-1-ol-3, 3-metyloheksyn-4-ol-3, 5-metyloheksyn-1-ol-3, 5-metyloheksyn-3-ol-1, 3-metylononyn-1-ol-3, 2-metylooktyn-3-ol-2, 3-metylooktyn-1-ol-3, 4-metylooktyn-2-ol-4, 4-etylooktyn-1-ol-3, 2-metylopentyn-3-ol-2, 3-metylopentyn-1-ol-3, 4-metylopentyn-1-ol-3, nonyn-2-ol-1, nonyn-3-ol-1, nonyn-5-ol-3, oktyn-1-ol-3, oktyn-2-ol-1, oktyn-3-ol-1, oktyn-4-ol-2, oktyn-5-ol-3, pentyn-1-ol-3, pentyn-2-ol-1, pentyn-3-ol-1, pentyn-3-ol-2, pentyn-4-ol-1, pentyn-4-ol-2, propyn-2-ol-1 (alkohol propargilowy), 3-(izopropyl)-3-hydroksy-4-metylopentyn-1, 3,4,4-trójmetylopentyn-1-ol-3, 3-metylononyn-1-ol-3, 1,3-dwufenylobutyn-1-ol-3, dwufenyloetylokarbinol, metylofenyloetylokarbinol, 1-fenylobutyn-3-ol-1,

4-fenylobutyn-3-ol-1, 4-fenylobutyn-3-ol-2, 1-fenylo-3-etyloheptyn-1-ol-3, 1-fenyloheksyn-1-ol-3, 5-fenyloheksyn-5-ol-3, 3-fenylo-3-hydroksybutyn-1, 1-fenylo-2-(1-hydroksycykloheksylo) acetylen, 1-fenylo-2-(1-hydroksycyklopentylo) acetylen, 1-fenylo-3-metylobutyn-1-ol-3, 1-fenylo-3-metylopentyn-1-ol-3, 1-fenylo-4-metylopentyn-1-ol-3, 1-fenylopentyn-1-ol-3, 1-fenylopropyn-2-ol-1, 3-fenylopropyn-2-ol (alkohol fenylopropargilowy), 3-fenylopropyn-1-ol-3, 3-fenylobutyn-1-ol-3, (butyn-1-ylo-1) cykloheksanol, (butyn-1-ylo-1) -cyklopentanol, (ety-1-ylo-1) -cykloheksanol, (ety-1-ylo-1) -cyklopentanol, 1-fenylo-2-(1-hydroksycykloheksylo) acetylen, 1-fenylo-2-(1-hydroksycyklopentylo) -acetylen, (propyn-1-ylo-1) cykloheksanol, (propyn-1-ylo-1) cyklopentanol, 3,6-dwuetylooktyn-4-diol-3,6, 4,7-dwumetylodecyn-5-diol-4,7, 2,5-dwumetyloheksyn-3-diol-2,5, 3,6-dwumetylooktyn-4-diol-3,6, heksyn-3-diol-2,5, 2,4,7,9-czterometylodecyn-5-diol-4,7, kwas acetylenodwukarboksylowy, kwas heksyno-1-karboksylowy-1, kwas pentyno-1-karboksylowy-1, kwas oktyno-1-karboksylowy-1, kwas heptyno-1-karboksylowy-1, kwas butyno-1-karboksylowy-1, kwas butyno-2-karboksylowy-1, kwas fenylopropiolowy, kwas propiolowy, 1-fenylobutyn-1-on-3 (acetylofenyloacetylen, butyn-3-on-2, heptyn-3-on-2, heksyn-1-on-3, oktyn-3-on-2, pentyn-1-on-3, pentyn-4-on-2, dwuocetanbutyn-2-diolu, acetylenodwukarboksylan dwuetylowy, heksyno-1-karboksylan etylu, pentyno-1-karboksylan etylu, heptyno-1-karboksylan etylu, butyno-1-karboksylan etylu, octan propyn-2-ylo, propionianpropyn-2-ylo, eter n-amylowo-propyn-2-ylo, eter n-butyloowo-propyn-2-ylo, eter III-rzęd. butyloowo-propyn-2-ylo, dwunetoksybutyn, eter propyn-2-ylo, etoksyacetylen, 1-etoksybutyn-1, 1-etoksybutyn-2, 1-etoksyheptyn-2, 1-etoksyheksyn-1, 1-etoksyheksyn-2, 1-etoksyotyn-2, 1-etoksypentyn-1, 1-etoksypentyn-2, 1-etoksypropyn-1, eter etylowo-propyn-2-ylo, eter n-heksyloowo-propyn-2-ylo, metoksyacetylen, 1-metoksybuten-1-yn-3, 1-metoksybutyn-2, 1-metoksyheptyn-2, 1-metoksyheksyn-2, 1-metoksyoktyn-2, 1-metoksypentyn-2, eter metylowo-propyn-2-ylo, eter fenylowo-propyn-2-ylo, propiolan metylu, propiolan etylu, acetylenodwukarboksylan dwumetylowy, acetylenodwukarboksylan dwuizopropylowy, fenylopropiolan etylu, 3-chlorofenylopropiolan metylu, 4-etoksyfenylopropiolan etylu, propyno-1-karboksylan metylu, pentyno-1-karboksylan propylu, benzoiloacetylen, 3-bromobenzoiloacetylen, 4-etylobenzoiloacetylen, butyn-3-on-2 itp.

3-Diazoindolony-2(3H) stosowane w sposobie według wynalazku zazwyczaj otrzymuje się z odpowiednich pochodnych izatyny. Sposób otrzymywania pochodnych izatyny jest dobrze znany. Pożądane pochodne N-podstawionej izatyny otrzymuje się jednym z dwóch sposobów, w zależności od tego czy podstawnik przy atomie azotu stanowi grupa alkilowa lub grupa arylova. Jeżeli podstawnik przy atomie azotu ma stanowić grupę alkilową, to pochodną izatyny otrzymuje się na drodze alkilowania przy atomie azotu halogenkiem alkilu, w obecności mocnej zasady, takiej jak na przykład wodorek sodu. Jeśli przy atomie azotu pożądany jest podstawnik arylovy, trzeba stosować inny sposób, N-Aryloizatynę otrzymuje się bezpośrednio przez cyklizację odpowiednio podstawionej dwuaryloaminą przy użyciu chlorku oksalilu.

Z pożądanej pochodnej izatyny otrzymuje się odpowiedni 3-diazoindolon-2(3H) znanym sposobem, opisanym na przykład przez J.M. Michowskiego w Tetrahedron Letters, 1773 (1967) i M.P. Cava ze współpracownikami w J. Am. Chem. Soc., 80, 2257 (1958). Odpowiednią pochodną izatyny traktuje się p-toluenosulfonylohydrazyną. Otrzymany hydra-

zostaje poddane z kolei reakcji z zasadą, taką jak wodny roztwór wodorotlenku sodowego lub tlenek glinu otrzymując pożądaną 3-diazoindoloz-2(3H).

Estry związków o wzorze 1 można otrzymać z odpowiednich kwasów karboksylowych znanymi sposobami estryfikacji, takimi jak:

1) alkilowanie soli kwasu i metalu alkalicznego lub trójalkilomoniowej za pomocą halogenków alkilu lub aryloalkilu, na przykład jodku metylu lub chlorku benzylu

2) alkilowanie kwasu karboksylowego dwuizalkanami i dwuizaryloalkanami, jak na przykład dwuizometan

3) przeprowadzenie kwasu karboksylowego w odpowiedni chlorek lub bromek kwasowy (na przykład przez reakcję soli kwasu karboksylowego z chlorem oksalilu lub chlorem tionylu w niewielkim nadmiarze) i następująca po tym reakcja z odpowiednim alkoholem, ewentualnie w obecności katalizatora, takiego jak pirydyna, na przykład w chlorku metylenu.

Substraty lub produkty końcowe, będące mieszaninami izomerów, można rozdzielić na poszczególne izomery znanymi sposobami, na przykład przez destylację frakcyjną, krystalizację i/lub chromatografię. Racemiczne produkty można również rozdzielać na antypody optyczne, na przykład przez rozdzielanie soli diastereoizomerycznych (na przykład drogą krystalizacji frakcjonowanej), takich jak d- lub l-winiiany, -maleiniany, -fenylohydroksymetylo-metanokarboksylany, -N-acetylofenilo-aminopropioniany lub -kamforosulfoniany w przypadku związków zasadowych, albo też sole z d- lub l-metylobenzylaminą w przypadku związków kwaśnych, i przeprowadzeniu soli diastereoizomerycznych w wolne antypody.

Niektóre związki o wzorze 1 mogą tworzyć fizjologicznie przyswajalne sole addycyjne z kwasami, organicznymi i nieorganicznymi, lub z zasadami metalu alkalicznego i metalu ziem alkalicznych, takimi jak wodorotlenek sodowy lub wodorotlenek wapniowy. Sole te są użyteczne przy izolowaniu produktów od mieszanin reakcyjnych przez tworzenie soli w środowisku, w którym jest ona nierozpuszczalna.

Wolną zasadę można następnie otrzymać przez neutralizację, na przykład zasadą lub kwasem. Z kolei można otrzymać inną sól z tej wolnej zasady i odpowiedniego kwasu nieorganicznego lub zasady. Przykładowymi związkami są halogenowodory zwłaszcza korzystny chlorowódor i bromowódor, siarczany, azotony, fosforany, szczawiany, winiany, maleiniany, fumarany, cytryniany, bursztyniany, metanosulfoniany, benzenosulfoniany, toluenosulfoniany itp.

Związki o wzorze 1 i ich sole dopuszczalne w lecznictwie są użyteczne w leczeniu różnych alergii u ssaków, takich jak myszy, koty, psy itd., jeżeli podaje się je w ilości 1—500 miligramów na kilogram ciała dziennie. Związki te można stosować profilaktycznie lub leczniczo w celu leczenia zaburzeń alergicznych i immunologicznych, a zwłaszcza pewnych rodzajów astmy, kataru siennego śluzówki nosa. Korzystny zakres dawek zawiera się w granicach 3—200 miligramów na kilogram ciała dziennie, przy czym dawki podaje się jednorazowo lub wielokrotnie w postaci mniejszych porcji.

Związki o wzorze 1 i ich sole dopuszczalne w lecznictwie są środkami przeciwalergicznymi hamującymi pewne reakcje antygen-przeciwciała, a zwłaszcza uwalnianie mediatorów, takich jak histamina. Przeciwalergiczne działanie tych związków określa się za pomocą reaktywnego

przeciwciała wywołującego bierną reakcję anafilaksji skórnej (PCA) u szczurów [Bach: Immediate Hypersensitivity: Laboratory Models and Experimental Findings, *Ann. Rep. Med. Chem.*, 7, 233—248 (1972), gdzie przedyskutowano kliniczną skuteczność związków aktywnych w PCA]

Związek o wzorze 1 lub jego sól można podawać przez inhalację aerozolu lub proszku, wdychanie bardzo rozdrobnionych cząstek składnika aktywnego do płuc, jak to przedstawiono w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3772336 doustnie lub pozajelitowo. Proszki te można otrzymać przez rozdrobnienie składnika aktywnego z podobnie rozdrobnionym rozcieńczalnikiem, takim jak mączka lub laktoza. Do form odpowiednich do podawania doustnego należą kapsułki, tabletki i syropy, zaś do podawania pozajelitowego, jałowe płyny do wstrzyknięć. Takie formy zawierające dawki jednostkowe przygotowuje się przez mieszanie konwencjonalnego vehiculum, zaródek, środków wiążących, środków konserwujących, stabilizatorów, środków nadających smak itp. dodatków dopuszczalnych w lecznictwie. Związki otrzymane sposobem według wynalazku można także formować wraz z innymi aktywnymi środkami leczniczymi, takimi jak środki rozszerzające oskrzela, sterydy, środki przeciwhistaminowe itd.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku są również użyteczne jako środki przeciwzapalne, co określano za pomocą testu „reverse passive arthus” (*Agents and Actions*, 5, 39 (1975)), i skutecznie zapobiegają oraz hamują tworzenie ziarniaków u zwierząt ciepłokrwistych, a można je stosować, na przykład, podobnie jak fenylobutazon lub indomethacin. Można je używać do zmniejszania obrzmienia i sztywności oraz, łagodzenia bólu stawów u ssaków takich jak psy i małpy, w przypadkach takich, jak gośćcowe zapalenie stawów.

Ponadto, związki według wynalazku są użyteczne dla ssaków jako inhibitory 3',5'-cyklicznej adenozyndiesterazy i 3',5'-cyklicznej guanozyndiesterazy, jak również jako środki przeciwłukowe w dawkach 12—100 mg/kg dootrzewnowo, jednorazowo lub w postaci 4 mniejszych porcji dziennie oraz jako inhibitory agregacji płytek krwi in vitro, wskutek czego mogą też znaleźć zastosowanie przy leczeniu zakrzepicy.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można podawać w opisanych dawkach doustnie, a można także podawać dootrzewnowo, śródskórnie, śródmięśniowo i dożylnie.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku podaje się doustnie, na przykład z obojętnym rozcieńczalnikiem lub z przyswajalnym, jadalnym nośnikiem, albo też można je formować w twarde bądź miękkie kapsułki żelatynowe, czy też prasować w tabletki, a można je także mieszać bezpośrednio z pożywieniem. W razie stosowania leczniczego doustnie, aktywne związki można łączyć z zaródkami i stosować w postaci tabletek, kołaczyków, kapsułek, eliksirów, zawiesin, syropów, opłatków, gum do żucia itp. Ilość składnika aktywnego w takich kompozycjach leczniczych jest tak dobrana, aby można było podać odpowiednią dawkę.

Tabletki, kołaczki, pigułki, kapsułki itp. mogą także zawierać następujące składniki i środek wiążący, taki jak tragakanta, akacja, mączka kukurydziana lub żelatyna, zaródek, taka jak fosforan dwuwapniowy, środek dezintegrujący, taki jak mączka kukurydziana, mączka ziemniaczana, kwas alginowy itp., środek smarujący, taki jak stearynian magnezowy, oraz środki słodzące, takie jak cukier,

laktoza lub sacharyna, lub środki nadające smak, takie jak mięta pieprzowa, sok starzysłowy lub wiśniowy. Inne materiały można stosować jako powłoki lub też jako środki modyfikujące postać dawki jednostkowej, na przykład tabletki, pigułki lub kapsułki można powlekać szelakiem, cukrem lub obiema tymi substancjami. Syrop lub eliksir może zawierać składniki aktywne, cukier jako środek słodzący, metylo- i propyloparabeny jako środki konserwujące, oraz środki barwiące i nadające smak, takie jak syrop wiśniowy i pomarańczowy. Oczywiście, każdy materiał stosowany do sporządzania dawek jednostkowych powinien być czysty farmakologicznie i zasadniczo nietoksyczny w używanych ilościach. Wszystkie temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 2-(1-Hydroksyetylo) pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

A. 2-Acetylopirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

Roztwór 19,0 g (0,119 mola) 3-diazooksindolu i 10 g (0,147 mola) butyn-3-onu-2 w 800 ml benzenu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez noc. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej i przesączono uzyskując 23,1 g produktu. W wyniku rekrystalizacji z mieszaniny metanolu z chloroformem otrzymano 18,0 g związku o temperaturze topnienia 296—299° (z rozkładem). Po kolejnej rekrystalizacji z lodowatego kwasu octowego otrzymano 14,2 g czystego produktu o temperaturze topnienia 306—308° (z rozkładem).

B. 2-(1-Hydroksyetylo) pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

Zawiesinę 3,3 g (0,0146 mola) acetylopirazolo-[1,5-c] chinazolinonu-5 (6H), wytworzonego w sposób opisany w części A w 300 ml bezwodnego etanolu ochłodzono do temperatury 0° i dodano do niej 2,22 g (0,0584 mola) borowodorku sodu. Całość mieszano najpierw w temperaturze 0° w ciągu 15 min., a następnie w temperaturze pokojowej w ciągu 2 godzin. Do mieszaniny dodano 150 ml wody, po czym roztwór odparowano do objętości około 100 ml, a następnie nasycano stałym chlorkiem sodu doprowadzając pH roztworu do wartości 6,0 (kontrolując odczyn papierkiem uniwersalnym) za pomocą rozcieńczonego (1 n) roztworu kwasu chlorowodorowego. Wytrącony osad odsączono i wysuszone uzyskując 3,1 g (94%) produktu topniejącego w temperaturze 242—245°. W wyniku rekrystalizacji z mieszaniny chloroformu z metanolem otrzymano 3,0 g związku wymienionego w tytule o temperaturze topnienia 250—252°.

Przykład II. 2-(1-Hydroksyetylo)-6-metylopirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

A. 2-Acetylo-6-metylopirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

Do roztworu 5,0 g (0,0288 mola) 1-metylo-3-diazooksindolu w 200 ml benzenu dodano 2,38 g (0,035 mola) butyn-3-onu-2 i całość ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez noc.

Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej, a surowy produkt odsączono i przemyto eterem uzyskując 4,5 g związku o temperaturze topnienia 250—251°. W wyniku rekrystalizacji z mieszaniny chloroformu z metanolem otrzymano 4,0 g czystego produktu o temperaturze topnienia 250—251°.

B. 2-(1-Hydroksyetylo)-6-metylopirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

Z 6,4 g (0,02669 mola) 2-acetylo-6-metylopirazolo [1,5-c] chinazolinonu-5 (6H), wytworzonego w sposób opisany w części A sporządzono zawiesinę w 325 ml metanolu

i całość oziębiono na łaźni lodowej. Następnie dodano (porcjami) 4,85 g (0,128 mola) borowodorku sodu. Całość mieszano najpierw na łaźni lodowej w ciągu 15 minut otrzymując klarowny roztwór, a następnie w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut.

Do roztworu dodano 100 ml wody, po czym metanol odparowano. Wodny roztwór ekstrahowano trzykrotnie 100 ml porcjami dwuchlorometanu. Warstwy organiczne połączono i przemyto dwukrotnie 75 ml porcjami nasyczonego roztworu chlorku sodu, po czym wysuszone bezwodnym siarczanem sodu i roztwór odparowano uzyskując 6,5 g (wydajność ilościowa) pozostałości w postaci piany. Pozostałość tę zalano pentanem i odstawiono na noc w temperaturze 5°. Utworzoną lepłą masę odsączono i rozpuszczono we wrzącym acetonie. Po zateżeniu roztworu na łaźni parowej i przesączeniu na zimno otrzymano 4,4 g związku wymienionego w tytule o czystości analitycznej i temperaturze topnienia 169—172°.

Przykład III. 2-(Hydroksyfenylometylo) pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

A. Fenyletynyloketon.

Roztwór 1-fenilo-propyn-2-olu-1 (34,2g) w 50 ml acetonu schłodzono do temperatury 0° i mieszając w atmosferze azotu wkroplono, w ciągu 3 godzin, roztwór zawierający 17,5 g trójtlenku chromu w 50 ml wody i 14,8 ml stężonego kwasu siarkowego, utrzymując przez cały czas temperaturę poniżej 5°. Po zakończeniu dodawania całość mieszano przez dalszą godzinę w temperaturze 5°C. Następnie mieszaninę reakcyjną rozcieńczono wodą (100 ml) i ekstrahowano dwukrotnie 250 ml porcjami eteru. Warstwy organiczne połączono, wysuszone nad bezwodnym siarczanem sodu, przesączono i odparowano, uzyskując produkt o żółtej barwie. Niewielka próbka produktu po wysuszeniu na porowatej płytce miała temperaturę topnienia 45—47°.

B. 2-Benzoilpirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H)

Z 6,23 g (0,039 mola) diazooksindolu i 6,6 g (0,051 mola lub 1,3 równoważnika) fenyletynyloketonu, wytworzonego w sposób opisany w części A powyższego przykładu (przed odważeniem wysuszonego na porowatej płytce) sporządzono zawiesinę w 275 ml benzenu i całość ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 19 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodzono, a wytrącony osad odsączono, przemyto dokładnie bezwodnym eterem (150 ml) i wysuszone w suszarce próżniowej w temperaturze około 70° w ciągu 1,5 godzin. Otrzymano 10,3 g produktu o temperaturze topnienia 308—311°. Po ogrzewaniu przesączu do wrzenia pod chłodnicą w ciągu 24 godzin otrzymano dodatkowo 400 mg produktu. Całkowita wydajność surowego produktu wyniosła 94,4%.

Surowy produkt rekrystalizowano przenosząc go do 400 ml dwumetyloformamidu, zateżając roztwór do objętości 300 ml i przelewając całość do 1,5 l wody z lodem. Po mieszanii przez okres 30 minut wytrącony osad o barwie beżowej odsączono i wysuszone w temperaturze 80°. Otrzymano 10,3 g produktu o temperaturze topnienia 312—314°.

C. 2-(Hydroksyfenylometylo) pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

1,65 g (0,0057 mola) 2-benzoilpirazolo [1,5-c] chinazolinonu-5 (6H), wytworzonego w sposób opisany w części B mieszano wraz z 880 mg (4 równoważniki) borowodorku sodu w bezwodnym etanolu (125 ml) w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje następnie do sucha, a z otrzymanych kryształów sporządzono zawiesinę w 40 ml wody, którą następnie ochło-

dzono do temperatury 0° i wdroplono 25 ml 1 n roztworu HCl. Całość mieszano przez 30 minut, po czym rozcieńczono dodając 40 ml wody i ponownie mieszano w ciągu 10 minut. Wytrącony biały osad odsączono, przemyto dokładnie wodą i wysuszono przez noc w suszarce próżniowej w temperaturze 70°, uzyskując 1,6 g produktu.

Surowy produkt połączono z 200 mg związku z poprzedniej operacji i całość rekrytalizowano z 95%-owego etanolu (100 ml), przesączono na gorąco i przesącz zatężono do objętości 25 ml. Wytrącony po ochłodzeniu osad odsączono i przemyto kilkoma mililitrami 95%-owego etanolu. Otrzymano produkt wysuszono w suszarce próżniowej w ciągu 1,5 godzin w temperaturze 70°.

Wydajność: 1,47 g, temperatura topnienia 231–233°.

Przykład IV. 1,2-Dwu(hydroksymetylo) pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

A. Ester dwumetylowy kwasu 5,6-dwuwodoro-5-ketopirazolo [1,5-c] chinazolinodwukarboksylowego-1,2.

Do roztworu 4,8 g (0,03 mola) 3-diazoooksindolu w 150 ml gorącego (45°) benzenu dodano 5,10 g (0,036 mola) estru dwumetylowego kwasu acetylenodwukarboksylowego. Po mieszanii w ciągu 6 godzin w temperaturze 45° dodano ponownie 0,426 g (0,003 mola) estru i reakcję prowadzono przez noc. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymano 5,6 g osadu o temperaturze topnienia 242–244° (z rozkładem). Produkt krystalizowano z octanu etylu uzyskując 3,46 g związku wymienionego w tytule o temperaturze topnienia 250–252° (z rozkładem).

B. 1,2-Dwu(hydroksymetylo) pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

Z 5,0 g (0,0165 mola) estru dwumetylowego kwasu 5,6-dwuwodoro-5-ketopirazolo [1,5-c] chinazolinodwukarboksylowego-1,2, wytworzonego w sposób opisany w części A sporządzono zawiesinę w przedestyłowanym, suchym czterowodorofuranie (100 ml) i dodano do niej, w temperaturze pokojowej, 1,69 g (0,066 mola lub 4 równoważniki) 85%-owego roztworu LiBH₄. Całość mieszano w atmosferze azotu w ciągu 24 godzin, po czym ochłodzono do temperatury 0° i wdroplono 70 ml 1 n roztworu HCl. Zawiesinę mieszano w ciągu 30 minut, rozcieńczono 100 ml H₂O i ponownie mieszano w ciągu 10 minut. Wytrącony biały osad odsączono, przemyto dokładnie wodą i wysuszono przez noc w suszarce próżniowej w temperaturze pokojowej. Otrzymano 4,1 g surowego produktu o temperaturze topnienia 247–250° (wydajność ilościowa).

Surowy produkt przeniesiono do mieszaniny 800 ml CH₃OH i 150 ml CHCl₃ i otrzymany roztwór zatężono do objętości 450 ml, po czym przesączono na gorąco. Klarowny przesącz ochłodzono, a wytrącony osad w postaci białych igieł odsączono i wysuszono w suszarce próżniowej w temperaturze 70° w ciągu 24 godzin, uzyskując 3,17 g związku wymienionego w tytule o temperaturze topnienia 250–251°.

Przykład V. 10-Chloro-7-metoksy-2-(hydroksymetylo) pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

A. 3-(p-toluenosulfonylo) hydrazon 4-chloro-7-metoksyizatyny.

25 g (0,118 mola) 4-chloro-7 metoksyizatyny przeniesiono do 500 ml CH₃OH o temperaturze 60° i dodano porcjami 23,8 g 97%-owej p-toluenosulfonohydrazyny (około 23,1 g lub 1,05 równoważnika). Mieszaninę utrzymywano w temperaturze około 60° w ciągu 15 minut, a następnie mieszano przez 20 godzin w temperaturze pokojowej.

Mieszaninę reakcyjną zatężono do połowy początkowej objętości, a następnie przesączono i wysuszono pod zmniejszonym

ciśnieniem w ciągu 1 godziny uzyskując 37,6 g produktu o temperaturze 210–211°, wydajność surowego produktu 85% (wydajność teoretyczna 44,2 g). Surowy produkt przeniesiono do 1,0 l dioksanu i otrzymany ciemnoczerwony roztwór zatężono do objętości 400 ml, a następnie ochłodzono. Wytrącony żółty osad wysuszono w ciągu nocy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze około 70°, uzyskując 27,73 g produktu o temperaturze topnienia 217–218°. Przesącz zatężono do objętości 200 ml i ochłodzono. Wytrącony osad odsączono i wysuszono. Uzyskano 4,4 g produktu o temperaturze topnienia 213–214°.

B. 4-chloro-7-metoksy-3-diazoooksindol.

Zawiesinę 30,0 g (0,079 mola) 3-(p-toluenosulfonylo) hydrazonu izatyny (wytworzonej w punkcie A) w 900 ml 0,2 n roztworu NaOH lekko ogrzewano w ciągu około 30 minut. Roztwór mieszano następnie przez 22 godziny w temperaturze pokojowej wraz z 300 ml chlorku metylenu (nierozpuszczalnego w układzie). Następnie chlorek metylenu odparowano, a warstwę wodną nasycano CO₂ stosując suchy lód. Wytrącony osad o barwie jasnobrzoszkwinowej odsączono, przemyto niewielką ilością H₂O i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 45° w ciągu 1,5 godziny uzyskując 19,2 g związku wymienionego w tytule (wydajność teoretyczna 17,7 g).

Surowy produkt przeniesiono do 1,8 l CH₃OH i klarowny, jasnoczerwony roztwór zatężono do objętości 500 ml, po czym ochłodzono, przesączono i wysuszono w ciągu nocy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej. Otrzymano 15,2 g związku wymienionego w tytule w postaci jasnopomarańczowych kryształów o temperaturze topnienia 206–207°.

C. 10-Chloro-7-metoksy-2-(Hydroksymetylo) pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

2,0 g (0,0089 mola) 4-chloro-7-metoksy-3-diazoooksindolu (wytworzonego w punkcie B) i 10,3 g 97%-owego alkoholu propargilowego ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze argonu w ciągu 4 godzin, a następnie ochłodzono. Mieszaninę reakcyjną rozcieńczono dodając 200 ml eteru etylowego i całość mieszano w ciągu około 20 minut, po czym wytrącony osad o miedznej barwie odsączono. Uzyskano 2,53 g surowego produktu (wydajność ilościowa) o temperaturze topnienia 221–222°, wydajność teoretyczna 2,49 g. Surowy produkt przeniesiono do 200 ml bezwodnego etanolu i otrzymany klarowny roztwór przesączono na gorąco, po czym przesącz zatężono do objętości 50 ml i ochłodzono. Wytrącony osad odsączono i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 45° w ciągu dwóch dni, uzyskując 1,59 g związku wymienionego w tytule o temperaturze topnienia 230–232°.

Przykład VI. 9-Chloro-2-(hydroksymetylo) pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

2 g 5-chlorodiazooksindolu (0,01033 mola) i 13 ml (około 0,22 mola lub 21,5 równoważników) alkoholu propargilowego ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 4,5 godzin, a następnie ochłodzono. Mieszaninę rozcieńczono dodając 200 ml eteru etylowego i całość mieszano w ciągu około 30 minut. Wytrącony osad odsączono i przemyto dokładnie eterem etylowym uzyskując 2,41 g surowego produktu; wydajność surowego produktu 93,4%. Surowy produkt przeniesiono do mieszaniny 800 ml bezwodnego etanolu i 300 ml CHCl₃, a następnie mieszano w ciągu około 10 minut z węglem aktywnym, po czym przesączono na gorąco przez warstwę celitu i klarowny przesącz zatężono do objętości około 300 ml i ochłodzono. Wytrącony biały osad odsączono

uzyskując 1,0 g związku wymienionego w tytule o temperaturze topnienia 316—318°. Przesącz zateżono następnie do objętości 150 ml i po ochłodzeniu otrzymano dodatkowo 310 mg produktu o temperaturze topnienia 311—313°.

Przykład VII. 21-(1-Hydroksycykloheksylo) pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

1,6 g (0,01 mola) 3-diazoooksindolu i 12,4 g (0,1 mola) etynylocykloheksanolu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 4,5 godzin. Ochłodzoną mieszaninę rozcieńczono dodając 50 ml eteru etylowego i całość mieszano w ciągu 20 minut po czym wytrącony osad odsączono i przemyto dokładnie eterem etylowym uzyskując 2,22 g produktu o temperaturze topnienia 249—251°. Surowy produkt przeniesiono do 150 ml bezwodnego etanolu, przesączono na gorąco i klarowny przesącz zateżono do objętości około 50 ml, a następnie ochłodzono. Wytrącono osad odsączono uzyskując 1,65 g związku wymienionego w tytule o temperaturze topnienia 253—254°.

Przykład VIII. 2-(Hydroksymetylo) pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

2,0 g (0,0126 mola) 3-diazoooksindolu rozpuszczono w 22 ml alkoholu propargilowego (0,378 mola) i całość ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono do temperatury pokojowej i rozcieńczono dodając 10 objętości eteru etylowego. Otrzymane kryształy odsączono, przemyto eterem etylowym i wysuszono, uzyskując 2,0 produktu (wydajność 75%). W wyniku rekrystalizacji z metanolu otrzymano 1,5 g związku wymienionego w tytule o temperaturze topnienia 286—288° (z lekkim rozkładem).

Przykład IX. 2-(Hydroksymetylo) pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

Do zawiesiny 4,8 g (0,03 mola) 3-diazoooksindolu w 500 ml benzenu dodano 1,96 g (0,033 mola) alkoholu propargilowego. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu przez noc, po czym dodano 19,6 g (0,33 mola) alkoholu propargilowego i reakcję prowadzono dalej pod chłodnicą zwrotną ogółem w ciągu 48 godzin. Wytrącony osad o barwie brązowej odsączono uzyskując 1,5 g produktu (wydajność 23%) o temperaturze topnienia 272—275° (z lekkim rozkładem). W wyniku rekrystalizacji z metanolu otrzymano związek wymieniony w tytule w postaci kryształów o temperaturze topnienia 286—288° (z lekkim rozkładem).

Przykład X. 2-(Hydroksymetylo)-7-(trójfluorometylo) pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

A. 3-(Toluenosulfonylo) hydrazon 7-trójfluorometyloizatyny.

10,0 g (0,0465 mola) 7-trójfluorometyloizatyny i 9,4 g (1,05 równoważnika) 97%-owego hydrazidu p-toluenosulfonylu mieszano z metanolem (250 ml) najpierw w ciągu 15 minut, lekko ogrzewając, a następnie przez noc w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną zateżono do połowy początkowej objętości, a wytrącony żółty osad odsączono, przemyto niewielką ilością metanolu i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin. Otrzymano 13,4 g surowego produktu; wydajność 75,8%. Surowy produkt przeniesiono do metanolu (450 ml) i otrzymany klarowny roztwór zateżono do objętości 100 ml. Całość ochłodzono, a otrzymany produkt o żółtej barwie odsączono, przemyto niewielką ilością metanolu i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem najpierw w temperaturze pokojowej w ciągu 48 godzin, a nastę-

pie w temperaturze 75° w ciągu 24 godzin uzyskując 11,6 g pochodnej toluenosulfonylohydrazonu.

B. 7-(Trójfluorometylo)-3-diazoooksindol.

Zawiesinę 11,5 g (0,03 mola) toluenosulfonylohydrazonu 7-trójfluorometyloizatyny w 343 ml 0,2 n roztworu NaOH mieszano, lekko ogrzewając w ciągu 1 godziny, a następnie w temperaturze pokojowej przez noc. Mieszaninę reakcyjną nasycono CO₂ (stosując suchy lód), mieszano przez 30 minut, a wytrącony osad odsączono, przemyto niewielką ilością wody i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 75° w ciągu 3 godzin. Surowy produkt przeniesiono do metanolu (200 ml) i roztwór zateżono do objętości 20 ml. Otrzymano 3,68 g związku w postaci jasnopomarańczowych igieł o temperaturze topnienia 173—175°. Produkt wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 50° w ciągu 2 godzin.

C. 2-(Hydroksymetylo)-7-(trójfluorometylo)-pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

Roztwór zawierający 2,0 g (0,0088 mola) 7-(trójfluorometylo)-3-diazoooksindolu i 10,2 g (0,176 mola lub 20 równoważników) 97%-owego alkoholu propargilowego ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 4 godzin, po czym ochłodzono, rozcieńczono eterem (200 ml) i całość mieszano w ciągu 30 minut. Otrzymane jasnoróżowe kryształy odsączono, uzyskując 1,3 g, surowego produktu, wydajność 52,2%. Produkt przeniesiono do bezwodnego etanolu (150 ml), zmieszano z węglem aktywnym, a następnie przesączono przez warstwę celitu, którą przemyto gorącym bezwodnym etanolem (25 ml). Porcję przesączu połączono i zateżono do objętości około 10 ml, a następnie ochłodzono i otrzymany produkt będący związkiem wymienionym w tytule odsączono i wysuszono; temperatura topnienia 230—232°.

Przykład XI. 10-Chloro-2-(hydroksymetylo) pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

A. 3-(Toluenosulfonylo) hydrazon 4-chloroizatyny.

10 g (0,055 mola) 4-chloroizatyny i 11,1 g (1,05 równoważnika) 97%-owego hydrazidu p-toluenosulfonylu mieszano wraz z metanolem (235 ml), lekko ogrzewając w ciągu 15 minut, a następnie w temperaturze pokojowej przez około 21 godzin. Mieszaninę reakcyjną zateżono do połowy początkowej objętości, a wytrącony błyszczący osad o barwie żółtej odsączono i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin. Otrzymano 18,15 g surowego produktu i wydajność 94%; temperatura topnienia 195—196°. Surowy produkt przeniesiono do dioksanu (400 ml) i roztwór zateżono do objętości 100 ml. Po ochłodzeniu otrzymano produkt o żółtej barwie, który odsączono, przemyto niewielką ilością metanolu i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w ciągu 48 godzin, a następnie w temperaturze 75° przez okres 24 godzin. Uzyskano 15,15 g produktu o temperaturze topnienia 203—204°.

B. 4-Chloro-3-diazoooksindol.

15,0 g (0,043 mola) toluenosulfonylohydrazonu 4-chloroizatyny wprowadzono do 480 ml 0,2 n roztworu NaOH i całość lekko ogrzewano w ciągu 1 godziny. Następnie dodano chlorek metylenu (200 ml) i mieszaninę kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Warstwę organiczną odparowano w wyparce obrotowej, a warstwę wodną nasycono dwutlenkiem węgla, stosując suchy lód. Całość mieszano w ciągu 30 minut, a wytrącony osad o złotym zabarwieniu odsączono, przemyto wodą i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w ciągu 3 godzin w temperaturze 60—70°. Otrzymano 8,2 g surowego produktu o temperaturze topnienia 214—215°; wydajność 98,6%.

Surowy produkt przeniesiono do metanolu (600 ml) i otrzymany roztwór o lekkim zabarwieniu czerwono-brązowym zatężono do objętości 200 ml, ochłodzono i otrzymany związek o barwie ceglasto-pomarańczowej odsączono i wysuszono w ciągu nocy pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60—70°. Uzyskano 7,5 g produktu o temperaturze topnienia 216—217°.

C. 10-Chloro-2-(hydroksymetylo) pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

2,0 g (0,0103 mola 4-chloro-3-d'azooksindolu i 11,95 g (0,207 mola lub 20 równoważników) 97%-owego alkoholu propargilowego ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu przez kilka godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodzono, rozcieńczono eterem (200 ml) i całość mieszano w ciągu 20 minut. Wytrącony osad o mlecznej barwie odsączono, przemyto eterem i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w ciągu dwóch dni w temperaturze 50°. Otrzymano 2,44 g surowego produktu; wydajność 94,9%; temperatura topnienia 295—296°. Surowy produkt przeniesiono do bezwodnego etanolu i otrzymany roztwór przesączono na gorąco, zaś przesącz zatężono do objętości 150 ml. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono, a wytrącony osad odsączono, przemyto eterem i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin, uzyskując 1,4 g związku wymienionego w tytule o temperaturze topnienia 309—311°.

Przykład XII. 9-Fluoro-2-(hydroksymetylo) pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

A. p-Toluenosulfonylohydraton-5-fluoroizatyny.

10 g (0,061 mola) 5-fluoroizatyny czerwony proszek rozpuszczono w metanolu (280 ml) w temperaturze 60° i do roztworu dodano porcjami 12,3 g 97%-owej toluenosulfonylohydratyny (1,05 równoważnika lub 0,064 mola). Całość mieszano w temperaturze 60° w ciągu 15—20 minut, a następnie w temperaturze pokojowej przez 20 godzin w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną zatężono do połowy początkowej objętości, po czym błyszczący osad o barwie żółtej odsączono i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w ciągu 1,5 godzin w temperaturze 45°. Otrzymano 16,3 g surowego produktu o temperaturze topnienia 205—207°; wydajność 80%. Surowy produkt przeniesiono następnie do d'oksanu (500 ml) i otrzymany roztwór zatężono do objętości 150 ml. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono, a wytrącony żółty osad odsączono i przemyto niewielką ilością metanolu. Produkt wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 55° w ciągu 20 godzin, otrzymując 13,6 g związku wymienionego w tytule o temperaturze topnienia 210—211°.

B. 5-Fluoro-3-diazooksindol.

12,0 g (0,036 mola) p-toluenosulfonylohydratonu z części A rozpuszczono w 410 ml 0,2 n roztworu NaOH, lekko ogrzewając w ciągu 1 godziny, po czym całość mieszano w temperaturze pokojowej w ciągu 20 godzin. Mieszaninę

reakcyjną nasycono następnie dwutlenkiem węgla (stosując suchy lód) i mieszano w ciągu 30 minut, a wytrącony jasno-pomarańczowy osad odsączono i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 45° w ciągu 3 godzin.

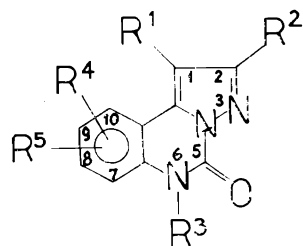
Otrzymano 6,2 g surowego produktu o temperaturze topnienia 209—210°; wydajność 97,2%. Surowy produkt przeniesiono do metanolu (300 ml) i otrzymany klarowny roztwór zatężono do objętości 100 ml. Wytrącony czerwony osad odsączono i wysuszono w ciągu nocy pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując związek wymieniony w tytule części B.

C. 9-Fluoro-2-(hydroksymetylo) pirazolo [1,5-c] chinazolinon-5 (6H).

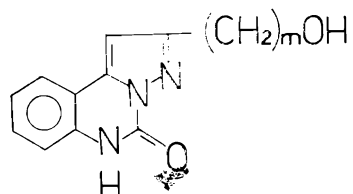
2,0 g (0,0113 mola) 5-fluoro-3-d'azooksindolu (część B) i 13,1 g (0,226 mola lub 20 równoważników) 97%-owego alkoholu propargilowego ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 4 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodzono, rozcieńczono eterem (200 ml) i całość mieszano przez 15 minut. Wytrącony osad o barwie beżowej odsączono i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w ciągu nocy. Otrzymano 2,3 g surowego produktu o temperaturze topnienia 295—297°; wydajność 87,5%. Surowy produkt przeniesiono do bezwodnego etanolu (500 ml), zmieszano z węglem aktywnym, a następnie przesączono przez warstwę celitu, którą przemyto 50 ml gorącego etanolu. Klarowny przesącz zatężono do objętości 100 ml i ochłodzono. Wytrącony biały osad odsączono i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 60° uzyskując 1,16 g produktu będącego związkiem wymienionym w tytule o temperaturze topnienia 303—304°.

Zastrzeżenie patentowe.

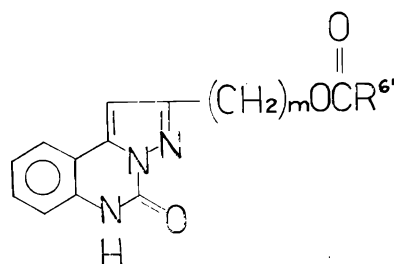
Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirazolo [1,5-c] chinazolinu o wzorze 1, w którym R¹ i R², takie same lub różne, oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę fenyłową ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową, niższą grupą alkoksylową, grupą hydroksylową, atomem chlorowca lub grupą -CF₃ albo grupę o wzorze -ZOR⁶, w którym Z oznacza grupę alkilową o 1—10 atomach węgla ewentualnie podstawioną grupą fenyłową a R⁶ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę alkanoilową, fenyłową, benzylową lub benzoilową, R³ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, benzylową lub fenyłową, a R⁴ i R⁵, takie same lub różne oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, grupę hydroksylową, nitrową lub grupę -CF₃, pod warunkiem, że co najmniej jeden z podstawników R¹ i R² oznacza grupę o wzorze -ZOR⁶, **znamienny tym**, że związek o wzorze 4 w którym R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 5 w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie.



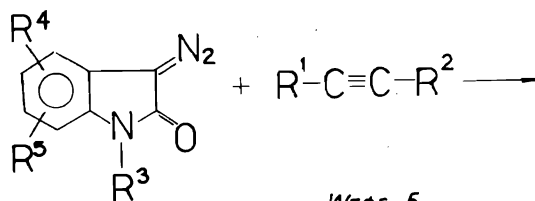
Wzór 1



Wzór 2

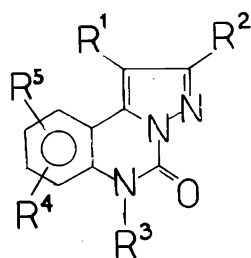


Wzór 3



Wzór 4

Wzór 5



Wzór 1

Schemat