



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

235168

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 471/04

(22) Přihlášeno 09 09 83
(21) (PV 6587-83)

(40) Zveřejněno 17 09 84

(45) Vydáno 15 02 87

(75)

Autor vynálezu

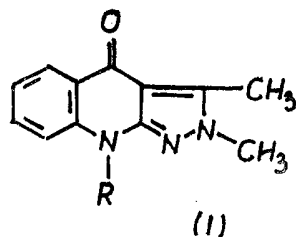
ZIKÁN VIKTOR ing. CSc., RÁDL STANISLAV ing.,
ŠMEJKAL FRANTIŠEK RNDr. CSc., ZELENÁ DANA RNDr., PRAHA

(54) Substituované 4,9-dihydro-3-methyl-4-oxo-2H-pyrazolo(3,4-b)chinoliny
a způsob jejich výroby

1

2

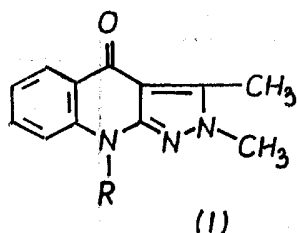
Vynález se týká substituovaných 4,9-dihydro-3-methyl-4-oxo-2H-pyrazolo[3,4-b]chinolinů obecného vzorce I



kde R je atom vodíku nebo methylskupina.

Tyto nové, dosud nepopsané látky vykazují protivirovou aktivitu proti viru chřipky A2-Hongkong a proti viru encefalomyokarditidy u myši.

Vynález se týká substituovaných 4,9-dihydro-3-methyl-4-oxo-2H-pyrazolo[3,4-b]-chinolinů obecného vzorce I



kde R je atom vodíku nebo methylskupina.

Tyto nové, dosud nepopsané látky vykazují protivirovou aktivitu proti viru chřipky A2-Hongkong a proti viru encefalomyokarditidy (EMC) u myši.

Sloučeninu obecného vzorce I, kde R je atom vodíku, lze podle vynálezu připravit cyklizací kyseliny 3-anilino-1,5-dimethylpyrazol-4-karboxylové (čs. autorské osvědčení č. 235166) kyselinou polyfosforečnou při teplotě 80 °C až 150 °C, s výhodou při teplotě 90 °C.

Sloučeninu obecného vzorce I, kde R je methylskupina, lze podle vynálezu připravit alkylací 4,9-dihydro-3,9-dimethyl-4-oxo-1H-pyrazolo[3,4-b]chinolinu (čs. autorské osvědčení č. 235183) v dimethylformamidu methyljodidem při teplotě 0 °C až 30 °C, výhodně při teplotě 20 °C.

Sloučeninu obecného vzorce I, kde R je methylskupina, lze podle tohoto vynálezu připravit také alkylací sodné soli sloučeniny obecného vzorce I, kde R je atom vodíku, v dimethylformamidu methyljodidem při teplotě 0 °C až 30 °C, výhodně při teplotě 20 °C.

Uvedené sloučeniny podle vynálezu patří mezi skupinu látek s protivirovými účinky. U uvedených sloučenin byly tyto účinky zjišťovány a hodnoceny proti viru chřipky A2-Hongkong a proti viru encefalomyokarditidy (EMC) u myši.

Hodnocení účinnosti proti viru chřipky A2-Hongkong u myši

Byly užity samice bílých myši SPF (Velaz) o hmotnosti 10 až 11 g. Virus byl aplikován myším v lehké etherové narkóze intranasálně. Množství LD₅₀ viru bylo stanoveno v samostatném pokuse a bylo vypočítáno podle REEDA a MUENCHA [Reed L. J., Muench H.: Amer. J. Hyg. 27, 493 (1938)]. Pro každou koncentraci viru bylo užito 7 myši. Neléčené myši hynuly na pneumonii podle použité koncentrace viru 3 až 10 dní po infekci. Zkoušené látky byly suspendovány pomocí monoesteru kyseliny olejové s tripolyethylenglykolanhydrosorbitetherem (Tween 80). Zvířatům byly látky aplikovány per os sondou, nebo byly podávány subkutánně do řasy kůže na hřbetu vždy v objemu 0,2 ml. Myši byly léčeny perorálně nebo subkután-

ně 2× denně po dobu 5 dní (1 den před a 4 dny po infekci). Denní dávka byla 2 × 150 mg/kg. Účinnost byla posuzována podle prodloužení průměrné doby přežití v porovnání s neléčenou kontrolou.

Po perorálním podání byla účinná sloučenina obecného vzorce I, kde R je atom vodíku (prodlužuje dobu přežití 5 LD₅₀ viru o 35 %) a sloučenina obecného vzorce I, kde R je methylskupina (prodlužuje dobu přežití proti 5 LD₅₀ viru o 13 %, proti 50 LD₅₀ viru o 16 % a proti 500 LD₅₀ viru o 38 %).

Hodnocení proti viru EMC u myši

Byly užity samice bílých myši SPF (Velaz) o hmotnosti 10 až 11 g. Virus byl myším aplikován subkutánně v objemu 0,2 ml do záhybu kůže zad. Neléčené myši hynuly podle koncentrace použitého viru 3 až 7 dní po infekci. Subkutánní léčba byla prováděna čtyřmi dávkami po 100 mg/kg vždy 28, 22, 2 hodiny před a 2 hodiny po infekci. Perorální léčba byla provedena 24 hodin před infekcí jednorázovou dávkou 400 mg/kg. Stanovení množství použitého viru a vyhodnocení účinnosti látek bylo provedeno stejně jako při hodnocení účinnosti proti viru chřipky A2-Hongkong.

Po perorálním podání byla účinná sloučenina obecného vzorce I, kde R je atom vodíku. Látka prodlužuje dobu přežití myši proti 5 LD₅₀ viru o 34,2 % a proti 50 LD₅₀ viru o 23 %.

Jak plyne z uvedených údajů, jsou sloučeniny obecného vzorce I účinné proti viru chřipky a proti viru encefalomyokarditidy (EMC). Způsob přípravy těchto sloučenin je jednoduchý a byl proveden podle vynálezu. Bližší podrobnosti vyplývají z následujících příkladů provedení. Příklady provedení uvedený vynález pouze ilustrují, nikoliv omezují.

Příklad 1

4,9-dihydro-2,3-dimethyl-4-oxo-2H-pyrazolo[3,4-b]chinolin

Směs 6,9 g kyseliny 3-anilino-1,5-dimethyl-4-pyrazolkarboxylové a 45 g kyseliny polyfosforečné o obsahu 83 % kyslíčnicku teplotě 90 °C. Po přidání 750 ml vody byla směs ochlazena na teplotu 5 °C a vyloučená látka byla odsáta a promyta vodou. Překryštalováním z ethanolu bylo získáno 5,55 g látky (86,8 %) o t. t. 324 až 328 °C.

Příklad 2

4,9-dihydro-2,3,9-trimethyl-4-oxo-2H-pyrazolo[3,4-b]chinolin

K míchané suspenzi 1,07 g 4,9-dihydro-2,3-dimethyl-4-oxo-2H-pyrazolo[3,4-b]chinolinu (5 mmolů) ve 25 ml dimethyl-

formamidu bylo přidáno 0,18 g 80 % hydridu sodného (6 mmolů) a směs byla 1 hodinu míchána při teplotě 20 °C pod dusíkem. Po přikapání 0,85 g methyljodidu (6 mmolů) byla směs míchána další 2 hodiny. Po přidání 25 ml vody byla směs ochlazená na 5 °C, vyloučená látka byla odsáta a promyta vodou. Krystalizací z ethanolu bylo získáno 0,87 g látky (76,6 %) o t. t. 198,4 až 198,8 °C.

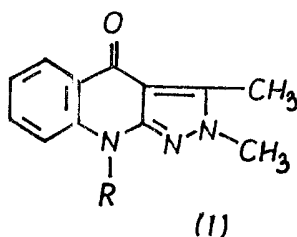
Příklad 3

4,9-dihydro-2,3,9-trimethyl-4-oxo-2H-pyrazolo[3,4-b]chinolin

Podle příkladu 2 byla uvedená sloučenina připravena z 1,07 g 4,9-dihydro-3,9-dimethyl-4-oxo-1H-pyrazolo[3,4-b]chinolinu ve výtěžku 80,1 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Substituované 4,9-dihydro-3-methyl-4-oxo-2H-pyrazolo[3,4-b]chinoliny obecného vzorce I



kde R je atom vodíku nebo methylskupina.

2. Způsob přípravy sloučeniny podle bodu 1 vzorce I, kde R je atom vodíku, vyzna-

čující se tím, že se kyselina 3-anilino-1,5-dimethyl-4-pyrazolkarboxylová zahřívá s kyselinou polyfosforečnou při teplotě 80 °C až 150 °C, výhodně při teplotě 90 °C.

3. Způsob přípravy sloučeniny podle bodu 1 vzorce I, kde R je methylskupina, vyznačující se tím, že se alkyluje sodná sůl 4,9-dihydro-2,3-dimethyl-4-oxo-2H-pyrazolo[3,4-b]chinolinu methyljodidem v dimethylformamidu při teplotě 0 °C až 30 °C, výhodně při teplotě 20 °C.

4. Způsob přípravy sloučeniny podle bodu 1 vzorce I, kde R je methylskupina, vyznačující se tím, že se sodná sůl 4,9-dihydro-3,9-dimethyl-4-oxo-1H-pyrazolo[3,4-b]chinolinu alkyluje methyljodidem v dimethylformamidu při teplotě 0 °C až 30 °C, výhodně při teplotě 20 °C.