

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241026
(11) (B2)

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 487/04



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

[22] Přihlášeno 16 05 80
[21] (PV 3407-80)
[32] [31] [33] Právo přednosti od 18 05 79
[EE-2663]
Maďarská lidová republika
[40] Zveřejněno 13 06 85
[45] Vydáno 15 08 87

[72]
Autor vynálezu

BERÉNYI EDIT, SZIRT ENIKŐ; GÖRÖG PÉTER dr.; PETÖCZ LUJZA dr.;
KOSÓCZKY IBOLYA dr.; KOVÁCS ÁGNES; ÜRMÖS GABRIELLA, BUDAPEŠT
[MLR]

[73]
Majitel patentu

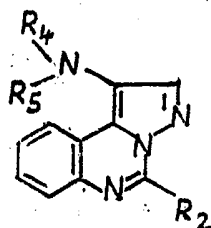
EGYT GYÓGYSZERVEGYÉSZETI GYÁR, BUDAPEŠT [MLR]

(54) Způsob výroby pyrazolo(1,5-c)chinazolinových derivátů

1

2

Nové pyrazolo(1,5-c)chinazolinové deriváty vykazují antiperistaltický účinek a inhibují sekreci kyseliny gastrové, mají obecný vzorec I



(1)

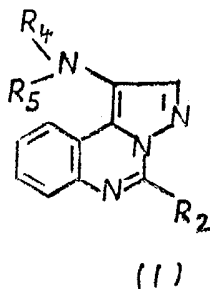
kde

R₂ znamená atom vodíku nebo C₁₋₄ alkylovou skupinu,

R₄ znamená atom vodíku,

R₅ znamená C₁₋₄ alkanoylovou skupinu, a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami. Nové deriváty se vyrábějí tak, že se sloučenina obecného vzorce I, kde R₂ a R₄ mají výše uvedený význam a R₅ znamená atom vodíku, acyluje alifatickou C₁₋₄ karboxylovou kyselinou nebo jejím aktivním derivátem.

Vynález se týká způsobu výroby nových pyrazolo(1,5-c)chinazolinových derivátů o obecném vzorci I



kde

R₂ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₄ znamená atom vodíku,

R₅ znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami.

Tyto nové sloučeniny mohou být použity zejména jako činidla s analgetickým účinkem.

Sloučeniny se základní strukturou pyrazolo(1,5-c)chinazolinu jsou známy z literatury. Tak například 5-aminopyrazolo(1,5-c)chinazolinové deriváty s protizánětlivým účinkem jsou popsány v patentu US 3 531 482, pyrazolo(1,5-c)chinazolin-5(6H)-on deriváty, které se vyznačují protizánětlivým a imunosupresivním účinkem, jsou uvedeny v patentu US 3 897 434. Pyrazolo(1,5-c)chinazolinové deriváty, které mají antihistaminový a protizánětlivý účinek, byly popsány v patentu BE 856 386. Pyrazolo(1,5-c)chinazolinové deriváty o obecném vzorci I jsou však nové.

Alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v obecném vzorci I znamená metylovou skupinu, etylovou skupinu, n-propylovou skupinu, izopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, sekundární butylovou skupinu, terciální butylovou skupinu nebo izobutylovou skupinu. Alkanoylová skupina je představována formylovou skupinou, acetylovou skupinou, propionylovou skupinou a podobně.

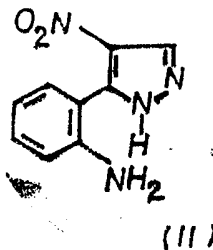
Způsob výroby nových sloučenin podle vynálezu o obecném vzorci I spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce I, kde R₂ a R₄ mají výše uvedený význam a R₅ znamená atom vodíku, acyluje alifatickou karboxylovou kyselinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo jejím aktivním acylačním derivátem. Získaná sloučenina se popřípadě převede anorganickou nebo organickou kyselinou na adiční sůl s kyselinou. Popřípadě se sloučenina o obecném vzorci I uvolní ze své adiční soli s kyselinou pomocí zásady.

Farmaceuticky přijatelnými adičními solemi s kyselinou mohou být adiční soli s anorganickými kyselinami, jako je síran, hydrochlorid, hydrobromid atd., nebo adič-

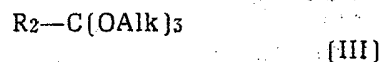
ní soli s organickými kyselinami jako je octan, mravenčan, maleinan, citrónan, laktát a podobně.

Výchozí sloučeniny pro výrobu sloučenin o obecném vzorci I se vyrobí následovně:

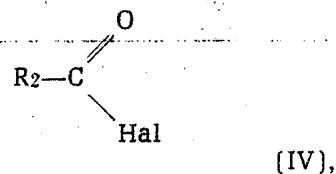
Pyrazolový derivát o vzorci II



reaguje s ortomravenčanem o obecném vzorci III



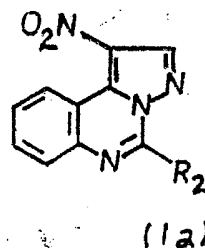
ve kterém R₂ má shora uvedený význam a Alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo reaguje s halogenidem karboxylové kyseliny o obecném vzorci IV



ve kterém R₂ má shora uvedený význam a Hal znamená atom halového prvku nebo reaguje s anhydridem karboxylové kyseliny o obecném vzorci V



ve kterém R₂ má shora uvedený význam, za vzniku nitropyrazolo(1,5-c)chinazolinu o obecném vzorci Ia



ve kterém R₂ má shora uvedený význam.

Sloučenina obecného vzorce Ia reaguje s redukčním činidlem nebo se katalyticky hydrogenuje za vzniku aminopyrazolo(1,5-c)chinazolinového derivátu o obecném vzorci I, kde R₂ a R₄ mají výše uvedený význam a R₅ znamená atom vodíku.

Jestliže ve způsobu podle vynálezu reaguje

je 5-(o-aminofenyl)-4-nitropirazol s alkylformiátem o obecném vzorci III, použije se výhodně druhá sloučenina v přebytku. Během reakce se tvoří alkanol, který se zpravidla nepřetržitě odstraňuje. Reakční teplota je ve výhodném provedení způsobu podle vynálezu vyšší, než je teplota varu vznikajícího alkanolu, ale nižší, než je teplota varu použitého ortomravenčanu. Reakční rychlost může být zvýšena pomocí katalyzátoru, kterým může být anorganická nebo organická kyselina, například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina p-toluensulfonová.

Shora uvedená reakce může být také provedena v přítomnosti rozpouštědla, jako je aromatický uhlovodík, například benzen, toluen nebo xylen.

5-(o-aminofenyl)-4-nitropirazol reaguje s halogenidem karboxylové kyseliny o obecném vzorci IV ve výhodném provedení v přítomnosti činidla, které váže kyselinu. Příkladem takového činidla je například pyridin nebo triethylamin. Činidlo na vázání kyseliny může být současně použito též jako rozpouštědlo nebo ředidlo. Dále je možné provést reakci v přítomnosti inertního rozpouštědla, ve výhodném provedení v přítomnosti aromatického uhlovodíku. Reakční teplota se obecně pohybuje v rozmezí od 0 °C do teploty varu použitého rozpouštědla. Jako halogenidu karboxylové kyseliny se ve výhodném provedení použije chloridu nebo bromidu karboxylové kyseliny.

Jestliže reaguje výchozí sloučenina o obecném vzorci II s anhydridem karboxylové kyseliny o obecném vzorci V, použije se druhá sloučenina v ekvimolárním množství nebo v přebytku. Reakční teplota se pohybuje v rozmezí od 20 do 200 °C, obzvláště při teplotě varu použitého anhydridu karboxylové kyseliny.

Nitropirazolo(1,5-c)chinazoliny o obecném vzorci Ia se redukují ve výhodném provedení katalytickou hydrogenací v inertním rozpouštědle, jakým je alkanol. Katalyzátorem může být Raneyův nikl, směs paládium/uhlík nebo kysličník platičitý. Sloučeniny o obecném vzorci Ia mohou být ovšem reduko-

vány jakýmkoliv běžným způsobem, který je vhodný pro redukci nitro sloučenin.

Ve způsobu podle vynálezu je aktivní acylační derivát karboxylové kyseliny tvořen sloučeninou, která je vhodná pro acylaci dusíkového atomu. Příkladem takové sloučeniny může být halogenid karboxylové kyseliny, například chlorid nebo bromid, ester karboxylové kyseliny, anhydrid karboxylové kyseliny nebo směsný anhydrid.

Výchozí 5-(o-aminofenyl)-4-nitropirazol o vzorci II může být připraven z 4-chloro-3-nitrochinolinu metodou podle Alberiho [Gazz. chim. ital., 87, 772 (1957)].

Nové sloučeniny o obecném vzorci I vykazaly biologické účinky v různých farmakologických testech. Nové sloučeniny se vyznačují cenným analgetickým účinkem, dále inhibují sekreci kyseliny gastrové a mají antiperistaltické účinky.

Akutní toxicita pyrazolo(1,5-c)chinazolínových derivátů o obecném vzorci I byla zjišťována na myších o hmotnosti od 18 do 22 gramů. Sloučeniny byly vpraveny orálně. Hodnoty LD₅₀ jsou shrnuty v tabulce I.

Tabulka I
Akutní toxicita

Sloučenina (č. příkladu)	LD ₅₀ p. o. mg/kg
4	2 000
6	1 800

Vliv sloučenin připravených podle vynálezu na sekreci kyseliny gastrové byl sledován na krysách o hmotnosti od 170 do 260 gramů metodou podle Shaye [Gastroenterology, 5, 43 (1945)]. Výsledky získané jak u samců, tak i u samic krysích jedinců po vyhladovění jsou shrnuty v tabulce II. Bylo použito následujících referenčních látek:

atropin, proglumid (kyselina D,L-4-benzamido-N,N-dipropylglutaramová) a cimetidin [1-metyl-3-/2-(5-metylimidazol-4-ylmethylthio)etyl/guanidin-2-karbonitril].

Tabulka II

Inhibice sekrece kyseliny gastrové

Sloučenina (č. příkladu)	dávka, p. o. mg/kg	inhibice sekrece kyseliny gastrové, procenta	terapeutický index
4	70	přibližně 50	28,6
	100	93	
6	50	30	
	65	přibližně 50	27,7
	100	73	
atropin (LD ₅₀ = 200 mg/kg)	50	přibližně 45	4
proglumid (LD ₅₀ = = 2 775 mg/kg)	200	přibližně 20	11,4
cimetidin (LD ₅₀ = 470 mg/kg)	50	45	9,4

Antiperistaltický účinek sloučenin vyrobených podle vynálezu byl zjišťován na skupinách myší, které se skládaly z 10 jedinců. Každá dávka testované sloučeniny byla podána orálně jedné skupině 60 minut před administrací 10% uhlíkové suspenze. 20 minut po vpravení uhlíkové suspenze byla zví-

řata usmrcena a byla zjišťována celková délka tenkého střeva a délka tenkého střeva naplněná uhlíkem. Jako referenční látka byl použit papaverin [1-(3,4-dimetoxybenzyl)-6,7-dimetoxyizochinolin]. Získané výsledky jsou shrnuty v tabulce III.

Tabulka III

Antiperistaltický účinek

sloučenina (č. příkladu)	ED ₅₀ p. o. mg/kg	terapeutický index
4	400	5
6	360	5
papaverin	180	3,4

Sloučeniny o obecném vzorci I, jakož i jejich adiční soli s kyselinami mohou být použity jako aktivní složky ve farmaceutických směsích, které mají zejména analgetický účinek. Farmaceutické produkty se připraví smísením nových sloučenin o obecném vzorci I nebo jejich adičních solí s kyselinami s nosičovými materiály, které se dají použít ve farmaceutickém průmyslu a převedením získané směsi na farmaceutický výrobek.

Typická dávka pro dospělé pacienty činí od 1 do 1 000 mg/kg, zejména od 2 do 500 mg/kg.

Výhodně se připravují farmaceutické produkty pro orální podávání, jako jsou tablety, kapsle, dražé, roztoky, suspenze atd., nebo pro parenterální administraci, jako jsou sterilní roztoky nebo suspenze.

Nosičovými látkami mohou být v pevných farmaceutických výrobcích pojiva, jako je želatina, sorbit, polyvinylpyrolidon, plniva, jako je laktóza, cukr, škrob, fosforečnan vápenatý, pomocná činidla pro tabletizaci, jako jsou stearan hořečnatý, polyetylenglykol, kysličník křemičitý, smáčedla, jako je laurylsíran sodný a podobně.

Nosičovými látkami mohou být v kapalných farmaceutických produktech suspenzní činidla, jako je sorbit, roztok cukru, želatina, karboxymetylcelulóza, emulgační činidla, jako je sorbitan monoleát, rozpouštědla, jako jsou oleje, glycin, propylenglykol, etanol, ochranné látky, jako je metyl-p-hydroxybenzoát, propyl-p-hydroxybenzoát, atd.

V případě potřeby mohou farmaceutické produkty také obsahovat známé aromatizační činidla a barviva.

Vynález je dále detailně ilustrován následujícími příklady, které však nelimitují jeho rozsah.

Příklad 1

1-Nitropyrazolo(1,5-c)chinazolin

A. 5-(o-aminofenyl)-4-nitropyrazol

Směs 20,8 gramu (0,1 molu) 4-chloro-3-nitrochinolinu, 40 mililitrů benzenu a 40 mililitrů hydrátu hydrazinu se refluxuje po dobu 2 hodin a potom se ochladí. Oddělená fáze obsahující hydrát hydrazinu se zředí 150 mililitry vody. Tím se odseparují žlutobílé krystaly. Reakcí se získá 16,8 gramu (83%) 5-(o-aminofenyl)-4-nitropyrazolu.

Teplota tání: 175–176 °C (etanol).

B. 1-Nitropyrazolo(1,5-c)chinazolin

Směs 20,4 gramu (0,1 molu) 5-(o-aminofenyl)-4-nitropyrazolu, 250 mililitrů trietyl-ortoformátu a 0,1 gramu kyseliny p-toluen-sulfonové se zahřívá po dobu 2 hodin při teplotě 120–130 °C. Etanol, který při reakci vzniká, se nepřetržitě oddestilovává. Zahříváním získaného temně hnědého roztoku se oddělí 19,7 gramu (92%) 1-nitropyrazolo(1,5-c)chinazolinu.

Teplota tání 177–178 °C.

Příklad 2

1-Nitro-5-metylpyrazolo(1,5-c)chinazolin

20,4 gramu (0,1 molu) 5-(o-aminofenyl)-4-nitropyrazolu se zahřívá se 100 mililitry anhydridu kyseliny octové po dobu 2 hodin pod refluxem. Získaný roztok se vlije do vody, ztuhlá sraženina se zfiltruje, promyje vodou, vysuší a potom se vaří po dobu 5 hodin v desetinasobném množství xylenu. Tím se získá 11,4 g (50%) 1-nitro-5-metylpyrazolo(1,5-c)chinazolinu.

Teplota tání: 178–179 °C.

Příklad 3

1-Aminopyrazolo(1,5-c)chinazolin

21,4 gramu (0,1 molu) 1-nitropyrazolo(1,5-c)chinazolinu se redukuje vodíkem v etanolu a v přítomnosti směsi paládium/uhlík při teplotě místnosti a atmosférickém tlaku. Když se vodík přestane spotřebovávat, roztok se zfiltruje a odpaří. Reakcí se

získá 14,7 gramu (80%) 1-aminopyrazolo-(1,5-c)chinazolinu.

Teplota tání: 168—170 °C.

Příklad 4

1-Acetamidopyrazolo(1,5-c)chinazolin

19,8 gramu (0,1 molu) 1-aminopyrazolo-(1,5-c)chinazolinu se vaří se 100 mililitry anhydridu kyseliny octové po dobu 1 hodiny. Ochlazením se oddělí produkt. Po filtraci, promytí a vysušení se získá 22,0 (90%) 1-acetamidopyrazolo(1,5-c)chinazolinu.

Teplota tání: 256—258 °C.

Příklad 5

1-Propionylaminopyrazolo(1,5-c)-chinazolin

V postupu tohoto příkladu se pracuje stejně jako podle příkladu 4 s tím rozdílem, že namísto anhydridu kyseliny octové se použije anhydrid kyseliny propionové. Tím se získá 1-propionylaminopyrazolo(1,5-c)chinazolin.

Teplota tání: 202—204 °C.

Příklad 6

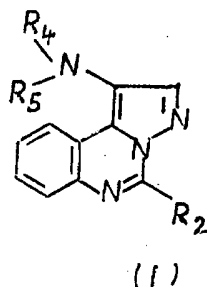
1-Acetamido-5-methylpyrazolo(1,5-c)-chinazolin

Na 1-amino-5-methylpyrazolo(1,5-c)chinazolin se působí anhydridem kyseliny octové. Postup je shodný s postupem podle příkladu 4. Reakcí se získá 1-acetamido-5-methylpyrazolo(1,5-c)chinazolin.

Teplota tání: 258—260 °C, výtěžek reakce činí 89 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby pyrazolo(1,5-c)chinazolinových derivátů o obecném vzorci I



kde

R₂ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R₄ znamená atom vodíku,

R₅ znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce I, kde R₂ a R₄ mají výše uvedený význam a R₅ znamená atom vodíku, acyluje alifatickou karboxylovou kyselinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo jejím aktivním acylačním derivátem, a popřípadě se získaná sloučenina převede anorganickou nebo organickou kyselinou na adiční sůl s kyselinou.