



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

235177
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 26 10 83
(21) (PV 7871-83)

(51) Int. Cl.⁵
C 07 D 471/04

(40) Zveřejněno 17 09 84

(45) Vydáno 15 02 87

[75]

Antor vynálezu

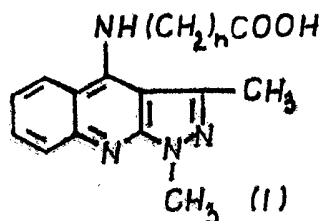
ŽIKÁN VIKTOR ing. CSc., RÁDL STANISLAV ing.,
ŠMEJKAL FRANTIŠEK RNDr. CSc., ZELENÁ DANA RNDr., PRAHA

[54] 4-Karboxyalkylamino-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo(3,4-b)chinoliny a způsob jejich přípravy

1

2

Vynález se týká 4-karboxyalkylamino-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo(3,4-b)chinolinů obecného vzorce I

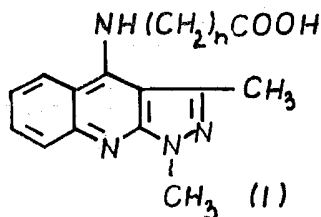


kde

n je 1 nebo 2 a způsobu jejich přípravy.

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

Vynález se týká 4-karboxylalkylamino-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo(3,4-b)chinolinů obecného vzorce I



kde

n je 1 nebo 2. Vynález se týká rovněž způsobu přípravy látek obecného vzorce I.

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

Sloučeniny obecného vzorce I lze podle vynálezu připravit reakcí o sobě známého 4-chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo(3,4-b)chinolinu [Stein R. G., Biel J. H.: J. Med. Chem. 13, 153 (1973)] s příslušnou aminokyselinou, výhodně s přebytkem 0,1 molárním, ve fenolu při teplotě 80 °C až 120 °C, výhodně při teplotě 100 °C.

Sloučeniny obecného vzorce I lze také připravit zmýdlením 4-alkoxykarbonylalkylamino-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo(3,4-b)chinolinů, kde alkoxy je methoxy, ethoxy nebo propoxy a alkyl je methyl nebo ethyl, vodně methanolickým roztokem hydroxidu sodného při teplotě 0 až 30 °C.

Uvedené sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, patří do skupiny látek s protivirovým účinkem. Uvedené sloučeniny byly hodnoceny ve formě hydrochloridů proti viru A2-Honkong a proti viru encefalomyokarditidy (EMC) u myši.

Hodnocení účinnosti proti viru chřipky A2-Honkong 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 tripolyethylen glykolanhydrosorbitetherem (Tween 80).

Zvířatům byly látky aplikovány per os sondou, nebo byly podávány subkutánně do řasy kůže na hřbetu vždy v objemu 0,2 mililitrů. Myši byly léčeny perorálně nebo subkutánně 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 subkutánním podání byla účinná sloučenina obecného vzorce I, kde n je 1 (prodlužuje dobu přežití proti 5 LD₅₀ viru o 23 % a proti 50 LD₅₀ viru o 74 %). Po perorálním podání je účinná sloučenina obecného vzorce I, kde n je 2 (prodlužuje dobu přežití proti 50 LD₅₀ viru o 23,5 %).

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 v závislosti na koncentraci viru 3 až 7 dní po infekci. Množství viru bylo stanoveno způsobem uvedeným u hodnocení účinnosti proti viru chřipky. 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 jenorázovou dávkou 400 mg/kg. Vyhodnocení účinnosti bylo prováděno stejně jako při hodnocení účinnosti látek proti viru chřipky.

Po subkutánním podání byla účinná sloučenina obecného vzorce I, kde n je 2 (prodlužuje dobu přežití proti 50 LD₅₀ viru o 80 %). Po perorálním podání sloučenina obecného vzorce I, kde n je 1, prodlužuje dobu přežití proti 50 LD₅₀ viru o 15 %, sloučenina obecného vzorce I, kde n je 2, prodlužuje dobu přežití proti 50 LD₅₀ viru o 16 %.

Jak plyne z uvedených údajů, jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde n je 1 nebo 2, účinné proti viru A2-Honkong a proti viru EMC u myši. Způsob přípravy je jednoduchý a poskytuje žádané produkty v uspokojivých výtěžcích. Bližší podrobnosti vyplývají z následujících příkladů provedení. Uvedené příklady vynález pouze ilustrují, nikoliv omezují.

Příklad 1

Hydrochlorid 4-(2-karboxyethylamino)-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo(3,4-b)chinolinu

Směs 2,32 g 4-chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo(3,4-b)chinolinu (10 mmol), 1,09 g 3-aminopropionové kyseliny (12 mmol) a 10 gramů fenolu byla míchána 6 hodin při teplotě 100 °C. Reakční směs byla zředěna 25 mililitry ethanolu a po ochlazení byl roztok srážen etherem. Nerozpustný podíl byl odsát, promyt etherem a překrystalován z ethanolu. Bylo získáno 2,28 g látky (71,7 %) o t. t. 297,2 až 300,0 °C.

Příklad 2

Hydrochlorid 4-karboxymethylamino-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo(3,4-b)chinolinu

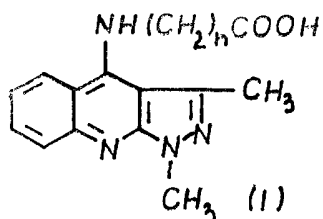
Směs 1,67 g hydrochloridu 4-ethoxykarbonylmethylamino-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo-

[3,4-b]chinolinu (5 mmol), 30 ml 1,5 M roztoku hydroxidu sodného a 30 ml methanolu byla míchána 5 hodin při teplotě 20 °C. Vzniklý roztok byl okyselen kyselinou octovou, vyloučená látka byla odsáta a promyta vodou. Surová látka byla za horka rozpuště-

na v 90% vodném ethanolu a roztok byl okyselen kyselinou chlorovodíkovou. Krystaly vyloučené po ochlazení byly promyty malým množstvím ethanolu. Překrystalováním z 90 procentního vodného ethanolu bylo získáno 1,1 g látky [71,7 %] o t. t. 298 až 304 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. 4-Karboxyalkylamino-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]chinoliny obecného vzorce I



kde

n je 1 nebo 2.

2. Způsob přípravy sloučeniny podle bodu

1 vzorce I, kde n je 2, vyznačující se tím, že se zahřívá 4-chlor-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]chinolin s 3-aminopropionovou kyselinou, výhodně s 0,1 molárním přebytkem, ve fenolu, na teplotu 80 až 120 °C, výhodně na teplotu 100 °C.

3. Způsob přípravy sloučenin podle bodu 1 vzorce I, kde n je 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se zmýdelní příslušný 4-alkoxy-karbonylalkylamino-1,3-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]chinolin, kde alkoxy je methoxy, ethoxy nebo propoxy, s výhodou ethoxy a alkyl je methyl nebo ethyl, vodně methanolic-kým roztokem hydroxidu sodného při teplotě 0 až 30 °C, výhodně při teplotě 20 °C.