



Государственный комитет
СССР
по делам изобретений
и открытий

О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 730306

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 01.07.77 (21) 2499601/23-04

(23) Приоритет - (32) 02.07.76

(31) 702364 (33) США

(51) М. Кл.²

С 07 D 471/04//
A 61 K 31/505

Опубликовано 25.04.80. Бюллетень № 15

(53) УДК 547.772.
.07(088.8)

Дата опубликования описания 25.04.80

(72) Авторы
изобретения

Иностранец
Б. Ричард Ворт
(США)

(71) Заявитель

Иностранная фирма
"Е.Р. Сквибб энд Санз Инк"
(США)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛО
[1,5-с] ХИНАЗОЛИНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ

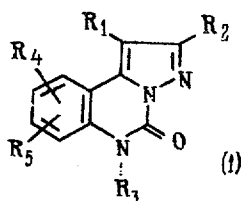
1

Предлагается способ получения новых производных пиразоло[1,5-с]хиназолина, обладающих антиаллергической активностью, которые могут найти применение в медицине.

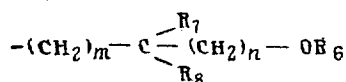
Известна реакция производных диазоиндолона с ацетиленами с образованием пиразоло[1,5-с]хиназолина [1].

Цель изобретения - способ получения новых производных пиразоло[1,5-с]хиназолина, обладающих ценными антиаллергическими свойствами.

Предлагаемый способ получения производных пиразоло[1,5-с]хиназолина общей формулы



где R₁ - водород или оксиметил;
R₂ - фенил или группа



2

где R₆ - водород, алкил с 1-4 атомами углерода, алканойл с 2-6 атомами углерода или ароил с 7-9 атомами углерода;

5 R₇ и R₈ - одинаковые или различные и являются водородом, алкилом с 1-3 атомами углерода или R₄ и R₂ вместе с общим атомом углерода циклогексановое кольцо;

10 (CH₂)_m и (CH₂)_n - одинаковая связь или алкилен с прямой или разветвленной цепью;

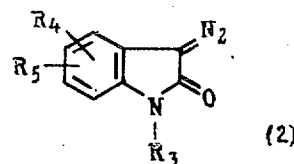
15 m и n - одинаковые или различные и имеют значения 0-10 при условии, что m + n ≤ 10;

R₃ - водород или алкил с 1-4 атомами углерода; R₄ и R₅ - одинаковые или различные и являются водородом, алкоксилем с 1-4 атомами углерода, галогеном, окси- или трифторметильной группой,

или их солей.

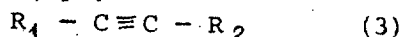
20 Способ заключается в том, что соединение общей формулы

25

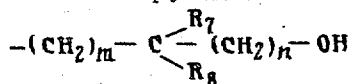


где R_3 , R_4 и R_5 имеют указанные значения,

подвергают взаимодействию с ацетиленом общей формулы



где один из заместителей из числа R_4 и R_2 является группой



с последующим выделением целевого продукта в виде основания или соли или ацилированием для получения соединения формулы I, где R_6 - указанные алканоил или ароил,

или выделением целевого продукта алкилированием для получения соединения формулы I, где R_6 - указанный алкил.

Реакция может быть проведена в избытке ацетиленового соединения формулы 3 или в растворителе, инертном в условиях реакции. Примерами таких растворителей являются алифатические углеводороды, такие как пентан, гексан, октан и другие, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилолы и прочие; галоидированные углеводороды, такие как метиленхлорид, хлороформ, четыреххлористый углерод, этилендихлорид, хлорбензол, бромбензол и тому подобное; простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, метилбутиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и другие, алифатические сложные эфиры, такие как метилацетат, этилацетат, бутилацетат, диметилацетамид, диметилсульфоксид и т.п. Предпочтительными являются ароматические углеводороды, такие как бензол или толуол, и хлорированные углеводороды, такие как метиленхлорид. Количество используемого растворителя должно быть достаточным, чтобы обеспечить возможность перемешивания. Обычно соотношение (вес-объем) реагентов и растворителя составляет 1:2 - 1:3, хотя при желании могут быть применены и большие объемы растворителя. Молярное отношение замещенного ацетилена к 3-диазоиндол-2(3H)-ону формулы 2 может меняться от 1:1 до 1:100. Обычно используют молярное соотношение 1:1 - 1:40. Время реакции может меняться от 15 минут до 48 ч, обычно время реакции составляет от 15 минут до 30 ч. Реакцию проводят при повышенной температуре, например при 40-150°C, чаще при температуре кипения растворителя. Обычно используемыми являются температуры реакции 70-120°C. Выделение соединений формулы I осуществляют стандартными методами. В предпочтительно используемых растворителях пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-он мало растворим при комнатной

температуре или при более низких температурах, поэтому выделение целевого продукта осуществляют путем охлаждения реакционной смеси и фильтрации осадка.

В отсутствие растворителя избыток замещенного ацетилена может быть удален отгонкой в вакууме, продукт выделяют путем тщательного растирания остатка с растворителем с последующей фильтрацией осадка.

Замещенные ацетилены формулы 3 в основном являются коммерчески доступными или легко получают по хорошо известным методикам.

Используемые 3-диазоиндол-2(3H)-оны формулы 2 обычно получают из соответствующих изатиновых соединений. N-3-Замещенный изатин может быть получен двумя путями, в зависимости от того является ли N-заместитель алкилом или аралкилом, или арилом. Когда в целевом изатине заместитель у азота является алкилом или аралкилом, изатиновое соединение получают N-алкилированием алкил- или аралкилгалонидом в присутствии сильного основания, такого как гидрид натрия. Когда желательным является арильный заместитель у атома азота изатинового соединения, целевой N-арилизатин получают непосредственной циклизацией оксалилхлорида и замещенного диариламина.

Соединения формулы 1 могут образовывать соли присоединения кислот или соли присоединения оснований с неорганическими и органическими кислотами или основаниями щелочных или щелочно-земельных металлов, такими как гидроокись натрия и гидроокись кальция. Такие соли часто являются удобным способом для выделения продуктов из реакционной смеси с помощью образования соли в среде, в которой она нерастворима. Свободное основание затем можно получить при нейтрализации, например, основания кислотой. Затем снова может быть получена любая другая соль из свободного основания и подходящей неорганической кислоты. Примерами являются галоидводороды, особенно предпочтительны солянокислые и бромистоводородные соли, сульфаты, нитраты, фосфаты, оксалаты, тартраты, малеаты, фумараты, цитраты, сукцинаты, метансульфонаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты и т.п.

Соединения формулы 1 и их соли являются полезными при лечении различных аллергических заболеваний у млекопитающих путем введения их в количествах от ~ 1 до 500 мг/кг веса животного. Соединения могут быть использованы для профилактики или для лечения различных аллергических и иммунологических расстройств, в особенности для лечения некоторых

типов астмы, сенной лихорадки и ринитов. Предпочтительная дозировка составляет от 3 до 200 мг/кг в день при однократном или многократном введении.

Соединения формулы 1 и их соли являются антиаллергенами, которые ингибируют реакции антиген-антитело и особенно сильно ингибируют высвобождение медиаторов, таких как гистамин. Антиаллергенную активность этих соединений определяли с помощью реагентов антител, индуцированных пассивной кожной анафилактической (ПКА) реакцией у крыс.

Предлагаемые соединения также могут быть полезными в качестве противовоспалительных агентов, что определено с помощью теста на обратимый пассивный артрит, они являются эффективными для предупреждения и ингибирования образования гранулемы у теплокровных животных, могут быть использованы, например, подобно фенилбутазону или индометацину. Они эффективно уменьшают опухоли суставов, болезненности, боли и окостенения (отсутствия гибкости) у собаки и обезьяны при вызванном ревматическом артрите.

Кроме того, эти соединения полезны в качестве ингибиторов 3,5-циклической фосфодиэстеразы и 3,5-циклической гуанозинфосфодиэстеразы, и также в качестве возбуждающих агентов в дозах 12-100 мг/кг в день, в качестве ингибиторов агрегации тромбоцитов и, следовательно, для потенциального использования при лечении тромбозов.

Пример 1. 1-(Оксиметил)-2-фенилпиразоло [1,5-с] хиназолин-5(6Н)-он.

А. 5,6-Дигидро-5-оксо-2-фенилпиразоло [1,5-с] хиназолин-1-карбоксальдегид.

Суспендируют 4,8 г (0,030 моль) 3-диазооксоиндола в 350 мл бензола и прибавляют 3,9 г (0,30 моль) фенилпропаргилового альдегида. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 48 ч.

Затем реакционную смесь упаривают, получают остаток 7,0 г, который хроматографируют на колонке с 200 г сухого силикагеля, элюируют 1,5 л смеси хлороформа с эфиром (3:2). Упариванием элюата получают 2,5 г (29%) твердого продукта, который дважды кристаллизуют из смеси хлороформа с метанолом (4:1), получают 1,67 г продукта с т.пл. 347-350°C (с разложением).

Б. 1-(Оксиметил)-2-фенилпиразоло [1,5-с] хиназолин-5(6Н)-он.

К суспензии 4,0 г (0,0139 моль) 5,6-дигидро-5-оксо-2-фенилпиразоло [1,5-с] хиназолин-1-карбоксальдегида

в 300 мл метанола (при 0°C) прибавляют 2,5 г (0,066 моль) боргидрида натрия. Суспензию перемешивают при 0°C в течение 15 мин, а затем в течение ночи при комнатной температуре прибавляют еще 2,5 г боргидрида натрия, а через 6 ч добавляют еще 2,5 г, перемешивание продолжают всю ночь. Реакционную смесь обрабатывают 200 мл воды, отгоняют метанол, отфильтровывают 3,7 г твердого продукта и сушат. Этот продукт суспендируют в 500 мл абсолютного этанола, смесь охлаждают до 0°C, обрабатывают 2,5 г боргидрида натрия, перемешивают 5 ч при комнатной температуре. Суспензию обрабатывают 250 мл воды и отгоняют до минимального объема. Отфильтровывают осадок, промывают водой и сушат (вес 2,5 г). После перекристаллизации из абсолютного этанола, содержащего 2% бензола, получают 2,1 г продукта, содержащего 1 моль гидратной воды, с т.пл. 267-270°C (разложение).

Пример 2. 2-(Оксиметил)пиразоло [1,5-с] хиназолин-5(6Н)-он.

А. Этиловый эфир 5,6-дигидро-5-оксопиразоло [1,5-с] хиназолин-2-карбоновой кислоты.

Раствор 48 г (0,30 моль) 3-диазооксоиндола и 38,7 г (0,39 моль) этилпропиолата в 2 л бензола кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают, получают 60 г продукта. Кристаллизацией из абсолютного этанола получают 54 г продукта с т.пл. 242-244°C (с разложением).

Аналитический образец получают трехкратной перекристаллизацией из абсолютного этанола выделяют 3,92 г продукта, т.пл. 253-254°C (с разложением).

Б. 2-(Оксиметил)пиразоло [1,5-с] хиназолин-5(6Н)-он.

Суспензию 3,84 г (0,015 моль) этилового эфира 5,6-дигидро-5-оксопиразоло [1,5-с] хиназолин-2-карбоновой кислоты перемешивают в 150 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота при комнатной температуре. Прибавляют 24 мл (0,034 моль) 20%-ного раствора диизобутилалюминийгидрида в гексане и перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, после чего прибавляют 50 мл метанола и кипятят реакционную смесь с обратным холодильником в течение 1 ч. Отфильтровывают осадок алкоголя алюминия, сушат на воздухе и в течение 48 ч экстрагируют в аппарате Сокслета кипящим метанолом. Экстракт объединяют с полученным ранее фильтратом и упаривают, выделяют 3,2 г белого твердого вещества (выход количественный). Перекристаллизацией из метанола по-

лучают 2,7 г чистого целевого продукта, т.пл. 285–287°C.

Пример 3. 2-(1-Оксиэтил)пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-он.

А. 2-Ацетилпиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-он.

Раствор 19,0 г (0,119 моль) 3-диазоксоиндола и 10 г (0,147 моль) 3-бутин-2-ола в 800 мл бензола кипятят в течение ночи с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают продукт (3,1 г). После перекристаллизации из смеси хлороформа с метанолом получают 18,0 г продукта с т.пл. 296–299°C (разложение). Дальнейшая перекристаллизация из ледяной уксусной кислоты приводит к получению 14,2 г чистого продукта с т.пл. 306–308°C (разложение).

Б. 2-(1-Оксиэтил)пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-он.

Суспензию 3,3 г (0,0146 моль) ацетилпиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-она в 300 мл абсолютного этанола охлаждают до 0°C и прибавляют 2,22 г (0,0584 моль) боргидрида натрия. Продолжают перемешивание при 0°C в течение 15 мин, а затем 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь обрабатывают 150 мл воды, раствор упаривают до 100 мл, насыщают твердым хлористым натрием и доводят до pH 6,0 (индикаторная бумага) с помощью разбавленной (1N) соляной кислоты. Отфильтровывают полученный осадок и сушат, получают 3,1 г продукта (94% с т.пл. 242–245°C. Перекристаллизация из смеси хлороформа и метанола дает 3,0 г целевого продукта с т.пл. 250–252°C.

Пример 4. 2-(1-Оксиэтил)-6-метилпиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-он.

А. 2-Ацетил-6-метилпиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-он.

К раствору 5,0 г (0,0288 моль) 1-метил-3-диазоксоиндола в 200 мл бензола прибавляют 2,38 г (0,035 моль) 3-бутин-2-она и кипятят с обратным холодильником в течение ночи.

Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают выпавший осадок, промывают его эфиром, получают 4,5 г вещества с т.пл. 250–251°C. Перекристаллизация из смеси хлороформа и метанола дает 4,0 г чистого продукта с т.пл. 250–251°C.

Б. 2-(1-Оксиэтил)-6-метилпиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-он.

Суспендируют 6,4 г (0,02669 моль) 2-ацетил-6-метилпиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-она в 325 мл метанола и охлаждают в ледяной бане. Прибавляют туда частями 4,85 г (0,128 моль) боргидрида натрия. Смесь перемешивают 15 мин в ледяной бане (в течение это-

го времени образуется прозрачный раствор), а затем перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре.

Раствор обрабатывают 100 мл воды и отгоняют метанол. Водный раствор экстрагируют трижды (каждый раз по 100 мл) хлористым метиленом. Объединенные органические фазы дважды промывают (каждый раз по 75 мл) насыщенным раствором хлористого натрия, сушат безводным сульфатом натрия и упаривают, получают 6,5 г остатка (выход количественный). Остаток заливают пентаном и оставляют на ночь при 5°C. Образовавшийся при этом липкий твердый продукт отфильтровывают и растворяют в кипящем ацетоне. Концентрируют раствор на водяной бане и фильтруют при охлаждении, получают 4,4 г аналитически чистого целевого продукта с т.пл. 169–172°C.

Пример 5. 2-(Оксифенилметил)пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-он.

А. Фенилэтилилкетон.

Раствор 34,2 г 1-фенил-2-пропин-1-ола в 50 мл ацетона охлаждают до 0°C, перемешивают в токе азота и обрабатывают, прибавляя по каплям в течение 3 ч раствор 17,5 г хромовой кислоты в 50 мл воды и 14,8 мл концентрированной серной кислоты, поддерживая все время температуру ниже 5°C. По окончании прибавления смесь перемешивают еще 1 ч при 5°C. Затем реакционную массу разбавляют водой (100 мл) и экстрагируют (двумя порциями по 250 мл) эфиром. Объединяют органические экстракты, сушат безводным сульфатом натрия, фильтруют, упаривают, получают желтый продукт. Небольшое количество, высушенное на пористой пластине, дает продукт с т.пл. 45–47°C.

Б. 2-Бензоилпиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-он.

Суспендируют 8,23 г (0,039 моль) диазоксоиндола и 6,6 г (0,051 моль или 1,3 эквивалента) фенилэтилилкетона (высушенного на пористой пластине перед взвешиванием) в 275 мл бензола и кипятят смесь с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 19 ч. Реакционную массу охлаждают и образовавшийся осадок отфильтровывают, хорошо промывают безводным эфиром (150 мл) и сушат в вакуум-сушильном шкафу при 70°C в течение 1,5 ч. Выход 10,3 г, т.пл. 308–311°C. Дополнительно получают 400 мг продукта при кипячении фильтра в течение 24 ч с обратным холодильником. Общий выход сырого продукта 94,4%.

Сырой продукт очищают, растворив его в 400 мл диметилформамида, концентрируя раствор до 300 мл и выливая затем в 1,5 л ледяной воды. После перемешивания в течение 30 мин от-

фильтровывают осадок бежевого цвета и сушат при 80°C.

В. 2-(Оксифенилметил)пиразоло [1,5-с]хиназолин-5(6Н)-он.

Перемешивают 1,65 г (0,0057 моль) 2-бензоилпиразоло [1,5-с]хиназолин-5(6Н)-она с 80 мг (4 эквивалентами) боргидрида натрия в 125 мл абсолютного этанола при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривают досуха и полученный твердый продукт суспендируют в 40 мл воды, охлаждают до 0°C и обрабатывают по каплям 25 мл 1 н. соляной кислоты. Смесь перемешивают 30 мин, разбавляют 40 мл воды и перемешивают еще 10 мин. Отфильтровывают белый осадок, хорошо промывают водой и сушат в течение ночи в вакуум-сушильном шкафу при 70°C, получают 1,6 г продукта.

К сырому продукту добавляют 200 мг продукта из другого опыта и перекристаллизовывают, растворив в 100 мл 95%-ного этанола, фильтруют горячим и концентрируют прозрачный фильтрат до объема 25 мл. После охлаждения отфильтровывают осадок и промывают несколькими миллилитрами 95%-ного этанола. Продукт сушат в вакуумном сушильном шкафу в течение 1,5 ч при 70°C. Выход 1,47 г, т.пл. 231-233°C.

Пример 6. 2-(ацетилоксиметил)пиразоло [1,5-с]хиназолин-5(6Н)-он.

Кипятят с обратным холодильником 3,0 г (0,014 моль) 2-(оксиметил)пиразоло [1,5-с]хиназолин-5(6Н)-она в 250 мл ледяной уксусной кислоты в течение 20 ч в атмосфере азота. Раствор охлаждают и упаривают, получают твердый остаток, который растворяют в смеси этилацетата и абсолютного этанола. Смесь частично упаривают, и концентрированный раствор оставляют при 5°C. Отфильтровывают осадок, получают 3,5 г продукта. Перекристаллизацией из этилацетата/абсолютного этанола получают 3,1 г аналитически чистого целевого продукта, т.пл. 177-179°C.

Пример 7. 2-(Оксиметил)-6-метилпиразоло [1,5-с]хиназолин-5(6Н)-он.

Суспензию 5,35 г (0,025 моль) 2-(оксиметил)пиразоло [1,5-с]хиназолин-5(6Н)-она в 250 мл диметоксизетана (ДМЭ) обрабатывают 690 мг (0,029 моль) отмытого от масла гидрида натрия, затем прибавляют раствор 3,3 мл (0,053 моль) метилиодида в 20 мл гексаметилфосфортриамида. После перемешивания в течение 1 ч прибавляют 6,6 мл (0,106 моль) метилиодида и перемешивают суспензию всю ночь.

Перемешивают реакционную смесь с 200 мл 1 н. водной соляной кислоты и прибавляют 400 мл хлористого мети-

лена. Отделяют органическую фазу и последовательно промывают водой, водным раствором тиосульфата натрия, наконец, водой и упаривают до получения твердого продукта (6 г). Очистку проводят с помощью тонкослойной препаративной хроматографии, используя силикагель (Мерк) и метанол (9:1). Элюируют целевой продукт из адсорбента смесью хлористый метилен/метанол (4:1), получают 1,1 г (19%) целевого продукта. После перекристаллизации из метанола получают аналитический образец (945 мг), т.пл. 183-184°C.

Пример 8. 2-(Метоксиметил)-6-метилпиразоло [1,5-с]хиназолин-5(6Н)-он.

К суспензии 32 мг (0,013 моль) освобожденного от масла гидрида натрия в 25 мл глина прибавляют 227 мг (0,001 моль) 2-(оксиметил)-5-метилпиразоло [1,5-с]хиназолин-5(6Н)-она. Суспензию перемешивают в течение 15 мин, а затем прибавляют раствор 0,66 мл (0,0107 моль) метилиодида в 2 мл гексаметилфосфортриамида. Реакционную смесь перемешивают 18 ч при комнатной температуре. Раствор фильтруют и упаривают фильтрат, получая масло, которое распределяют между хлористым метиленом и водным раствором тиосульфата натрия. Органическую фазу промывают водой и упаривают до масла, которое растворяют в ацетоне и наносят на пластинку с силикагелем (Мерк, 20 см x 20 см x 2 мм) в системе хлороформ метанол (9:1) и продукт элюируют ацетоном. После упаривания ацетона получают масло, которое кристаллизуется при стоянии в пентане при 5°C. Выход целевого продукта составляет 100 мг (41%), т.пл. 98-100°C.

Пример 9. 2-(Формилоксиметил)пиразоло [1,5-с]хиназолин-5(6Н)-он.

Суспендируют 3,3 г (0,0153 моль) 2-(оксиметил)пиразоло [1,5-с]хиназолин-5(6Н)-она в 250 мл 97-100%-ной муравьиной кислоты и кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Раствор упаривают досуха и перекристаллизовывают твердый продукт из диоксана, получая 2,8 г (75%) аналитически чистого целевого продукта с т.пл. 190-192°C.

Пример 10. 2-(Пропионилксиметил)пиразоло [1,5-с]хиназолин-5(6Н)-он.

Суспендируют 3,0 г (0,0139 моль) 2-(оксиметил)пиразоло [1,5-с]хиназолин-5(6Н)-она в 250 мл пропионовой кислоты и смесь в течение ночи кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота. Полученный раствор упаривают до твердого состояния и перекристаллизовывают твердый продукт из абсолютного этанола, получают 2,6 г

(69%) аналитически чистого целевого продукта, т.пл. 184–186°C.

Пример 11. 2-(н-Бутилоксиметил) пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6Н)-он.

Суспендируют 3,0 г (0,0139 моль) 2-(оксиметил) пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6Н)-она в 250 мл н-масляной кислоты и кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Полученный раствор упаривают до твердого продукта и кристаллизуют его из смеси этилацетата с абсолютным этанолом, получают 2,8 г продукта (71%), т.пл. 170–172°C. Аналитический образец получают путем перекристаллизации указанного продукта из смеси этилацетата с абсолютным этанолом (1:4), выделяют 2,5 г чистого целевого продукта, т.пл. 170–172°C.

Пример 12. 2-(Бензоилоксиметил) пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6Н)-он.

Смесь 3,0 г (0,014 моль) 2-(оксиметил) пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6Н)-она и 100 г бензойной кислоты нагревают до температуры плавления (140–145°C, силиконовое масло) в атмосфере азота в течение 18 ч, используя магнитную мешалку для перемешивания. Расплав выливают в хорошо перемешиваемый раствор (1 М) бикарбоната натрия, отфильтровывают нерастворимый твердый продукт, промывают водой и сушат, получают 3,8 г (85%) целевого продукта, т.пл. 262–265°C. Аналитический образец получают перекристаллизацией 0,5 г этого материала из смеси диоксана и диизопропилового эфира, т.пл. 270–272°C.

Пример 13. 10-Хлор-7-метокси-2-(оксиметил) пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6Н)-он.

А. 4-Хлор-7-метоксиизатин-3-п-толуолсульфонилгидразон.

Растворяют 25,0 г (0,118 моль) 4-хлор-7-метоксиизатина в 500 мл метанола при 60°C и вносят частями 23,8 г 97%-ного п-толуолсульфонилгидразина (~23,1 г или 1,05 эквивалента). Смесь выдерживают при 60°C в течение 15 мин, а затем 20 ч перемешивают при комнатной температуре.

Реакционную смесь концентрируют до половины ее первоначального объема и фильтруют осадок, сушат в вакууме в течение 1 ч, получают 37,5 г (85%) сырого продукта, т.пл. 210–211°C. Сырой материал растворяют в 1,0 л диоксана, концентрируют темно-красный раствор до 400 мл и охлаждают. Полученный желтый осадок отфильтровывают и сушат в течение ночи в вакууме при 70°C, получают 27,73 г продукта, с т.пл. 217–218°C. Фильтрат концентрируют до объема 200 мл и охлаждают. Осадок филь-

руют и сушат, получают 4,4 г продукта, т.пл. 213–214°C.

Б. 4-Хлор-7-метокси-3-дiazооксоиндол.

Суспендируют 30,0 г (0,079 моль) изатин-3-п-толуолсульфонилгидразона в 900 мл 0,2 н. раствора гидроокиси натрия и медленно нагревают в течение 30 мин. Смесь перемешивают 22 ч при комнатной температуре со слоем хлористого метилена (300 мл), упаривают метиленхлорид и водную фазу насыщают углекислотой, используя сухой лед. Отфильтровывают осадок персикового цвета, промывают маленьким количеством воды и сушат в вакууме при 45°C в течение 1,5 ч, получают 19,2 г целевого продукта.

Сырой продукт растворяют в 1,8 л метанола и прозрачный светло-красный раствор концентрируют до объема 500 мл, охлаждают, фильтруют и осадок сушат в течение ночи в вакууме при комнатной температуре. Выход целевого продукта 15,2 г, т.пл. 206–207°C, светло-оранжевые кристаллы.

В. 10-Хлор-7-метокси-2-(оксиметил) пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6Н)-он.

Кипятят с обратным холодильником в атмосфере аргона 2,0 г (0,0089 моль) 4-хлор-7-метокси-8-дiazооксоиндола и 10,3 г 97%-ного пропаргилового спирта в течение 4 ч и охлаждают. Реакционную смесь разбавляют 200 мл этилового эфира и перемешивают 20 мин, отфильтровывают кремовый осадок, Выход 2,53 г (количественный), т.пл. 221–222°C. Этот сырой продукт растворяют в 200 мл абсолютного этанола, фильтруют прозрачный раствор горячим, концентрируют фильтрат до объема 50 мл и охлаждают. Полученный осадок отфильтровывают и сушат в вакууме при 45°C в течение нескольких дней. Получают 1,59 г целевого продукта, т.пл. 230–232°C.

Пример 14. 9-Хлор-2-(оксиметил) пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6Н)-он.

Кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота 2 г 5-хлордiazооксоиндола (0,01033 моль) и 13 мл (0,22 моль или 21,5 эквивалента) пропаргилового спирта в течение 4,5 ч и охлаждают. Смесь разбавляют 200 мл этилового эфира и перемешивают 30 минут. Полученный осадок отфильтровывают и промывают тщательно этиловым эфиром, получают 2,41 г (93,4%) сырого продукта.

Сырой продукт растворяют в 800 мл абсолютного этанола и 300 мл хлороформа, обрабатывают активированным углем в течение 10 мин в горячем состоянии, фильтруют через слой целюлита и концентрируют прозрачный фильтрат до объема 300 мл, получают 1,0 г целевого продукта, отфильтровывают выпавший осадок, т.пл. 316–

318°C. Фильтрат концентрируют снова до объема 150 мл и охлаждают, получают еще 310 мг продукта, т.пл. 311–313°C.

Пример 15. 2-(1-Оксициклогексил)пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-он.

Кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота 1,6 г (0,01 моль) 3-дiazооксоиндола и 12,4 г (0,1 моль) этилциклогексанола в течение 4,5 ч.

Охлажденную смесь разбавляют 50 мл этилового эфира, перемешивают в течение 20 мин, отфильтровывают осадок и тщательно промывают этиловым эфиром, получают 2,22 г продукта, т.пл. 249–251°C.

Сырой продукт растворяют в 150 мл абсолютного этанола, фильтруют горячим, концентрируют прозрачный фильтрат до объема 50 мл и охлаждают. Отфильтровывают осадок, получают 1,65 г целевого продукта, т.пл. 253–254°C.

Пример 16. 2-(Оксиметил)пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-он.

2,0 г (0,0126 моль) 3-дiazооксоиндола растворяют в 22 мл (0,378 моль) пропаргилового спирта и кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 10 объемами этилового эфира. Отфильтровывают твердый продукт, промывают этиловым эфиром и сушат, получают 2,0 г продукта (75%). После перекристаллизации из метанола выделяют 1,5 г целевого продукта, т.пл. 286–288°C (разложение).

Пример 17. 2-(Оксиметил)пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-он.

Суспендируют 4,8 г (0,03 моль) 3-дiazооксоиндола в 500 мл бензола и прибавляют 1,96 г (0,033 моль) пропаргилового спирта. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота, после чего прибавляют 19,6 г (0,33 моль) пропаргилового спирта и продолжают кипятить реакционную смесь (всего 48 ч). Образующийся рыжеватокоричневый твердый продукт отфильтровывают, получают 1,5 г вещества (выход 23%), т.пл. 272–275°C (разложение). После перекристаллизации из метанола получают кристаллы целевого соединения, т.пл. 286–288°C (разложение).

Пример 18. 2-(Оксиэтил)-9-метокси-6-метилпиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-он.

Работают по методике примера 7, но заменив 9-окси-2-(оксиэтил)пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-оном 2-(оксиметил)пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-он из примера 7 и использовав двойные количества других реагентов и растворителей, примененных на примере 7, получают целевой продукт.

Пример 19. 2-(Оксиметил)-7-(трифторметил)пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-он.

А. 7-(Трифторметил)изатин-3-тозилгидразон.

5 Перемешивают при слабом нагревании 10,0 г (0,0465 моль) 7-(трифторметил)изатина и 9,4 г (1,5 эквивалента) 97%-ного п-толуолсульфонилгидразина в 250 мл метанола в течение 15 мин, а затем всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют до половины ее первоначального объема и отфильтровывают образовавшийся желтый осадок, промывают его маленьким количеством метанола и сушат в вакууме при комнатной температуре в течение 3 ч. Выход 13,4 г (75,8%).

20 Сырой продукт растворяют в 450 мл метанола и концентрируют прозрачный раствор до объема 100 мл. Раствор охлаждают и отфильтровывают желтый продукт, промывают маленьким объемом метанола и сушат в вакууме при комнатной температуре в течение 48 ч и 24 ч при 75°C, получают 11,6 г указанного тозилгидразона.

Б. 7-(Трифторметил)-3-дiazооксоиндол.

30 Суспендируют 11,5 г (0,03 моль) 7-(трифторметил)изатинтозилгидразона в 345 мл 0,2 н. гидроокиси натрия и перемешивают при слабом нагревании в течение 1 ч и всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь насыщают углекислотой (используя сухой лед) перемешивают 30 мин и отфильтровывают образовавшийся осадок, промывают маленьким количеством воды и затем сушат в вакууме в течение 3 ч при 75°C. Сырой продукт растворяют в метаноле (200 мл), концентрируют до объема 20 мл. Выход 3,68 г, т.пл. 173–175°C, светло-оранжевые иглы. Продукт сушат в вакууме при 50°C в течение 2 ч.

45 **В.** 2-(Оксиметил)-6-(трифторметил)пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6H)-он.

Кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота 2,0 г (0,0088 моль) 7-(трифторметил)-3-дiazооксоиндола и 10,2 г (0,176 моль или 20 эквивалентов) 97%-ного пропаргилового спирта в течение 4 ч, охлаждают, разбавляют 200 мл эфира и перемешивают 30 мин. Отфильтровывают образовавшийся светло-розовый продукт, выход 1,3 г (52,2%).

60 Продукт растворяют в 150 мл абсолютного этанола, обрабатывают активированным углем, фильтруют через слой целита и промывают слой 25 мл горячего абсолютного этанола. Объединенные фильтраты концентрируют до объема 10 мл, охлаждают, отфильтровывают выпавший осадок и сушат целевой продукт, т.пл. 230–232°C.

Пример 20. 10-Хлор-2-(оксиметил)пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6Н)-он.

А. 4-Хлоризатин-3-тозилгидразон. 10,0 г (0,055 моль) 4-хлоризатина и 11,1 г (1,05 эквивалента) 97%-ного п-толуолсульфонилгидразида перемешивают в 235 мл метанола при слабом нагревании в течение 15 мин и 21 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют до половины ее первоначального объема и отфильтровывают образующийся блестящий желтый осадок, сушат его в вакууме при комнатной температуре в течение 3 ч. Выход сырого продукта 18,15 г (94%), т.пл. 195–196°C. Сырой продукт растворяют в 400 мл диоксана и концентрируют до объема 100 мл. Раствор охлаждают и отфильтровывают желтый продукт, промывают маленьким количеством метанола и сушат в вакууме в течение 48 ч при комнатной температуре и при 75°C в течение 24 ч. Выход 15,15 г, т.пл. 203–204°C.

Б. 4-Хлор-3-диазооксоиндол. 15,0 г (0,043 моль) 4-хлоризатин-тозилгидразона растворяют в 480 мл 0,2 н. гидроокиси натрия при слабом нагревании в течение 1 ч. Прибавляют 200 мл хлористого метилена и продолжают перемешивание при комнатной температуре еще 24 ч, упаривают органический слой на ротационном испарителе и насыщают оставшуюся водную фазу углекислотой. Реакционную смесь перемешивают 30 мин и отфильтровывают золотистый осадок, промывают его водой и сушат в вакууме 3 ч при 60–70°C. Выход сырого продукта 8,2 г (98,6%), т.пл. 214–215°C.

Сырой продукт растворяют в 600 мл метанола, красновато-коричневый раствор концентрируют до объема 200 мл, охлаждают и отфильтровывают красновато-оранжевый продукт, сушат в течение ночи в вакууме при 60–70°C, выход 7,5 г, т.пл. 216–217°C.

В. 10-Хлор-2-(оксиметил)пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6Н)-он.

Кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота 2,0 г (0,0103 моль) 4-хлор-3-диазооксоиндола и 11,95 г (0,207 моль) или 20 эквивалентов) 97%-ного пропаркилового спирта в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют 200 мл эфира и перемешивают 20 мин. Отфильтровывают кремовый осадок, промывают эфиром и сушат в вакууме в течение двух дней при 50°C. Выход 2,44 г (94,9%), т.пл. 295–296°C.

Сырой продукт растворяют в абсолютном этаноле, фильтруют горячим и концентрируют фильтрат до объема 150 мл. Раствор охлаждают и отфильтровывают осадок, промывают его эфиром и сушат в вакууме при ком-

натной температуре в течение 24 ч, получают 1,4 г целевого продукта, т.пл. 309–311°C.

Пример 21. 9-Фтор-2-(оксиметил)пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6Н)-он.

А. п-Толуолсульфонилгидразон-5-фторизатина.

Растворяют в 280 мл метанола 10 г (0,061 моль) 5-фторизатина при 60°C и прибавляют частями 12,3 г 97%-ного толуолсульфонилгидразида (1,05 эквивалента или 0,064 моль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 15–20 мин, а затем при комнатной температуре 20 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрируют до половины ее первоначального объема, отфильтровывают блестящие желтые кристаллы и сушат их в вакууме в течение 1,5 ч при 45°C. Выход 16,3 г (80%), т.пл. 205–207°C. Сырой продукт растворяют в 500 мл диоксана и концентрируют полученный раствор до объема 150 мл. Раствор охлаждают, отфильтровывают желтый осадок и промывают маленьким количеством метанола. Продукт сушат в вакууме при 55°C в течение 20 ч, получают 13,6 г целевого продукта, т.пл. 210–211°C.

Б. 5-Фтор-3-диазооксоиндол.

12,0 г (0,036 моль) полученного тозилгидразона растворяют в 410 мл 0,2 н. гидроокиси натрия при слабом нагревании в течение 1 ч, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Потом насыщают реакционную смесь углекислотой (используя сухой лед), перемешивают 30 мин и отфильтровывают светло-оранжевый осадок, который сушат в вакууме при 45°C в течение 3 ч, выход 6,2 г (97%), т.пл. 209–210°C.

Сырой продукт растворяют в 300 мл метанола и концентрируют прозрачный красный раствор до объема 100 мл. Отфильтровывают красный осадок и сушат в вакууме в течение ночи при 55°C.

В. 9-Фтор-2-(оксиметил)пиразоло[1,5-с]хиназолин-5(6Н)-он.

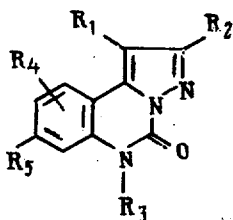
2,0 г (0,0113 моль) 5-фтор-3-диазооксоиндола и 13,1 г (0,226 моль или 20 эквивалентов) 97%-ного пропаркилового спирта кипятят с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют эфиром (200 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Отфильтровывают бежевый осадок и сушат в вакууме в течение ночи, выход 2,3 г (87,5%) т.пл. 295–297°C.

Сырой продукт растворяют в 500 мл абсолютного этанола, обрабатывают активированным углем, фильтруют через слой цеолита, слой промывают 50 мл горячего этанола. Концентрируют прозрачный фильтрат до объема

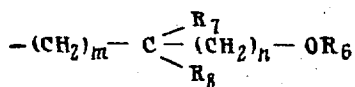
100 мл и охлаждают. Отфильтровывают белый осадок и сушат в вакууме при 60°C, получают 1,16 г целевого продукта, т.пл. 303-304°C.

Формула изобретения

Способ получения производных пиразоло[1,5-с]хиназолина общей формулы



где R_1 - водород или оксиметил;
 R_2 - фенил или группа



где R_6 - водород, алкил с 1-4 атомами углерода, алканоил с 2-6 атомами углерода или ароил с 7-9 атомами углерода;

R_4 и R_5 - одинаковые или различные и являются водородом или алкилом с 1-3 атомами углерода или R_7 и R_8 вместе с общим атомом углерода образуют циклогексановое кольцо;

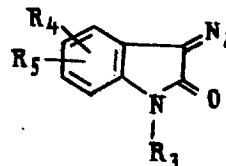
$(CH_2)_m$ и $(CH_2)_n$ - одинарная связь или алкилен с прямой или разветвленной цепью;

m и n одинаковые или различные и имеют значения 0-10 при условии, что $m + n = 10$;

R_3 - водород или алкил с 1-4 атомами углерода;

5 R_4 и R_5 одинаковые или различные и являются водородом, алкоксилем с 1-4 атомами углерода, галогеном, окси- или трифторметильной группой, или их солей, отличающихся тем, что соединение общей формулы

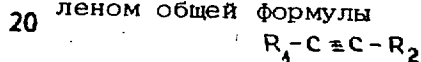
10 мулы



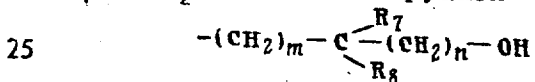
15

где R_3 , R_4 и R_5 имеют указанные значения,

подвергают взаимодействию с ацетиленом общей формулы



где один из заместителей из числа R_1 и R_2 является группой



с последующим выделением целевого продукта в виде основания или соли или ацилированием для получения соединения формулы 1, где R_6 - указанные алканоил или ароил, или алкилированием для получения соединения формулы 1, где R_6 - указанный алкил.

30

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Патент США № 3897434, кл. 260-256.4, опублик. 1975.

Редактор О. Кузнецова

Составитель А. Орлов

Техред М. Кузьма

Корректор Ю. Макаренко

Заказ 1346/58

Тираж 495

Подписное

ЦНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4