

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK  
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

# PATENTSCHRIFT 1 50 897

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

		Int. Cl. <sup>3</sup>			
(11)	150 897	(44)	23.09.81	3(51)	C 07 D 487/04
(21)	AP C 07 D / 221 164	(22)	16.05.80		
(31)	EE-2663	(32)	18.05.79	(33)	HU

---

(71) siehe (73)

(72) Berényi, Edit; Szirt, Enikő; Görög, Péter, Dr.; Petöcz, Lujza, Dr.; Kosóczky, Ibolya, Dr.; Kovács, Ágnes; Ürmös, Gabriella, HU

(73) EGYT Gyógyszervegyészeti Gyár, Budapest, HU

(74) Patentanwaltsbüro Berlin, 1130 Berlin, Frankfurter Allee 286

---

(54) Verfahren zur Herstellung von neuen  
Pyrazolo(1,5-c)chinazolinderivaten

---

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Pyrazolo[1,5-c]chinazolinderivaten und ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze, z.B. von 1-Nitropyrazolo[1,5-c]chinazolin oder 1-Nitro-5-methyl-6-acetyl-5,6-dihydropyrazolo-[1,5-c]chinazolin, die sich durch zahlreiche günstige pharmazeutische Eigenschaften auszeichnen. Hervorzuheben sind die analgetischen, magensäuresekretionshemmenden und antiperistaltischen Wirkungen. Beispielsweise wird zur Herstellung von 1-Nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin-5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol mit wäßriger Formaldehydlösung umgesetzt.

Verfahren zur Herstellung von neuen Pyrazolo/4,5-c7  
Chinazolinderivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung:

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Pyrazolo/4,5-c7 chinazolinderivaten, der allgemeinen Formel I, worin

- R für Wasserstoff, eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe oder eine Acylgruppe steht,
- R<sub>1</sub> Wasserstoff, eine C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, eine C<sub>3-8</sub>-Zykloalkyl-, eine C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder Aralkylgruppe, wobei die Alkylgruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, eine Phenylalkenylgruppe, wobei die Alkenylgruppe 2 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, eine Karboxy- oder Phenylgruppe, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogenatome, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Nitro- oder Dialkylamino-Gruppen, wobei die Alkylgruppen 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, substituiert ist, bedeutet, oder
- R und R<sub>1</sub> zusammen eine chemische Bindung bilden,
- R<sub>2</sub> für Wasserstoff, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder Phenylgruppe steht, oder
- R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen eine C<sub>2-7</sub>-Alkylengruppe bilden,
- R<sub>3</sub> eine Nitro-, Amino-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe, wobei die Alkylgruppen 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, eine Alkylidenimogruppe, wobei die Alkylidengruppe

1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, eine Benzylidenimino- oder Acylaminogruppe darstellt, sowie der pharmazeutisch anwendbare Säureadditionssalze dieser Verbindungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen in der ersten Reihe analgetische Eigenschaften.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

Einige Pyrazolo[1,5-c]chinazolinderivate sind bereits aus der Fachliteratur bekannt. So beschreibt die US-PS 3 531 482 5-Aminopyrazolo[1,5-c]chinazolinderivate, die über eine antiinflammatorische Wirkung verfügen. Pyrazolo[1,5-c]chinazolinderivate, die über eine antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung [US-PS 3 897 434] bzw. eine Antihistamin- und antiinflammatorische Wirkung [BE-PS 856 386] verfügen, sind ebenso bekannt. Die Pyrazolo[1,5-c]chinazolinderivate der allgemeinen Formel I sind demgegenüber neue Verbindungen.

Darlegung des Wesens der Erfindung:

In der allgemeinen Formel I ist die C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe eine Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sek-Butyl-, t-Butyl- oder Isobutylgruppe.

Die Acylgruppe bedeutet vorzugsweise eine Alkanoylgruppe (z.B. Formyl-, Acetyl-, Propinylgruppe), eine Aroylgruppe (z.B. Benzoyl- oder substituierte Benzoylgruppe) oder eine Aralkanoylgruppe (z.B. Phenylacetylgruppe).

Die  $C_{1-12}$ -Alkylgruppe bedeutet eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe, z.B. Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sek-Butyl-, t-Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Hexyl-, Heptyl-, Oktyl-, Nonyl-, Decyl-, Undecyl- oder Dodecylgruppe.

Die  $C_{3-8}$ -Zykloalkylgruppe ist eine Zyklopropyl-, Zyklobutyl-, Zyklopentyl-, Zyklohexyl-, Zykloheptyl- oder Zyklooktylgruppe, zweckmäßig eine Zyklohexylgruppe.

Die  $C_{2-4}$ -Alkenylgruppe ist vorzugsweise eine Propenyl- oder Butenylgruppe.

Die Aralkylgruppe ist vorzugsweise eine Benzyl- oder Phenyläthylgruppe.

Die Phenylalkenylgruppe ist zweckmäßig eine Phenylpropenyl- oder Phenylbutenylgruppe, vorzugsweise eine Styrylgruppe.

Die substituierte Phenylgruppe bedeutet vorzugsweise eine Nitrophenyl-, Methoxyphenyl-, Hydroxyphenyl-, Halogenphenyl- (z.B. Chlorphenyl- oder Bromphenyl), N,N-Dimethylaminophenyl- oder N,N-Diäthylaminophenylgruppe.

Wenn  $R_1$  und  $R_2$  zusammen eine  $C_{2-7}$ -Alkylengruppe bilden, wird ein alizyklischer Ring mit 3 bis 8 Ringgliedern, z.B. ein Zyklopropan-, Zyklopentan-, Zyklohexan-, Zykloheptan- oder Zyklooktanring entstehen.

Die Alkylideniminogruppe bedeutet zweckmäßig eine Äthylidenimino-, Isopropylidenimino- oder Butylidenimino- gruppe, vorzugsweise eine Isopropylideniminogruppe.

Die pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalze der Verbindungen der allgemeinen Formel I können mit anorganischen Säuren (z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, usw.) oder organischen Säuren (z.B. Fumarsäure, Essigsäure, Maleinsäure, Zitronensäure usw.) gebildet werden.

Eine Untergruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht aus den Nitropyrazolo  $\overline{1,5-c}$  chinazolinderivaten der allgemeinen Formel Ia, worin  $R_2$  die obige Bedeutung hat, und deren pharmazeutisch anwendbaren Säureadditionssalzen.  $R_2$  steht vorzugsweise für Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe.

Eine weitere Untergruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht aus den Aminopyrazolo  $\overline{1,5-c}$  chinazolinderivaten der allgemeinen Formel Ib, worin  $R_2$  die obigen Bedeutungen hat,  $R_4$  Wasserstoff, eine  $C_{1-4}$  Alkylgruppe oder eine Acylgruppe darstellt,  $R_5$  Wasserstoff oder  $C_{1-4}$  Alkylgruppe bedeutet oder  $R_4$  und  $R_5$  zusammen eine  $C_{1-4}$  Alkylidengruppe bilden, und deren pharmazeutisch anwendbaren Säureadditionssalzen.

Vorteilhafte Vertreter der Verbindungen der allgemeinen Formel Ib sind jede Verbindungen, in welchen  $R_2$  Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe bedeutet,  $R_4$  für  $C_{1-4}$  Alkanoylgruppe steht und  $R_5$  Wasserstoff darstellt.

Eine weitere Untergruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht aus den Nitropyrazolo  $\overline{1,5-c}$  chinazolinderivaten der allgemeinen Formel Ic, worin  $R_1$  und  $R_2$  die obige Bedeutung haben, und deren pharmazeutisch anwendbaren Säureaddi-

tionssalzen, Vorzugsweise bedeuten  $R_1$  und  $R_2$  Wasserstoff.

Eine andere Untergruppe der Erfindungsgemäßen Verbindungen besteht aus den Nitropyrazolo[1,5-c]chinazolinderivaten der allgemeinen Formel Id, worin  $R_1$  und  $R_2$  die obige Bedeutung haben,  $R_6$  eine Alkylgruppe oder eine Acylgruppe darstellt, und deren pharmazeutisch anwendbaren Säureadditionssalzen.

Vorteilhafte Vertreter der Verbindungen der allgemeinen Formel Id sind jene Verbindungen, in welchen  $R_1$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe darstellt,  $R_6$  eine  $C_{1-4}$  Alkanoylgruppe, z.B. eine Acetylgruppe bedeutet und  $R_2$  Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe ist.

Eine weitere Untergruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen besteht aus den Aminopyrazolo[1,5-c]chinazolinderivaten der allgemeinen Formel If, worin  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  und  $R_5$  die obige Bedeutung haben, und deren pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalzen.

Vorteilhafte Vertreter der Verbindungen der allgemeinen Formel If sind jene Verbindungen, in welchen  $R$  für Wasserstoff oder eine  $C_{1-4}$ -Alkanoylgruppe steht,  $R_1$  und  $R_2$  je eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe bedeuten,  $R_4$  eine  $C_{1-4}$ -Alkanoylgruppe darstellt, und  $R_5$  Wasserstoff ist.

Besonders vorteilhafte Vertreter der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind die folgenden Verbindungen:

1-Nitropyrazolo[1,5-c]chinazolin.

1-Nitro-5-methylpyrazolo[1,5-c]chinazolin,

1-Acetaminopyrazolo[1,5-c]chinazolin,

1-Nitro-5-methyl-6-acetyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]-chinazolin,

- 1-Nitro-5,5-dimethyl-6-acetyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin,  
1-Acetamino-5,5-dimethyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin,  
1-Acetamino-5,5-dimethyl-6-acetyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin,  
1-Acetamino-5-methyl-6-acetyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin,  
1-Acetamino-5-methylpyrazolo[1,5-c]chinazolin.

Die Pyrazolo[1,5-c]chinazolinderivate der allgemeinen Formel I und deren pharmazeutisch geeignete Säureadditionssalze können nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt werden, indem man

a/ zur Herstellung von Nitropyrazolo[1,5-c]chinazolinderivaten der allgemeinen Formel Ia, worin  $R_2$  die bei der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, das Pyrazolderivat der Formel II mit einem Orthokarbonsäureester der allgemeinen Formel III

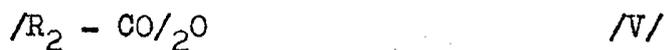


oder

einem Karbonsäurehalogenid der allgemeinen Formel IV



oder einem Karbonsäureanhydrid der allgemeinen Formel V



worin  $R_2$  die obige Bedeutung hat, Alk für eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe steht und Hal ein Halogenatom darstellt, umgesetzt;  
oder

b/ zur Herstellung von Aminopyrazolo[1,5-c] chinazo-

linderivaten der allgemeinen Formel Ib, worin  $R_2$  die bei der allgemeinen Formel I definierte Bedeutung hat,  $R_4$  für Wasserstoff, eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe oder eine Acylgruppe steht,  $R_5$  Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe bedeutet oder  $R_4$  und  $R_5$  zusammen eine  $C_{1-4}$ -Alkylidengruppe bilden, ein Nitropyrazolo[1,5-c]chinazolin der allgemeinen Formel Ia, worin  $R_2$  die obige Bedeutung hat, mit einem Reduktionsmittel umgesetzt oder katalytisch hydriert und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ib, worin  $R_2$  die obige Bedeutung hat,  $R_4$  und  $R_5$  Wasserstoff bedeuten, mit einem  $C_{1-4}$ -Alkylhalogenid oder einem  $C_{1-4}$ -Alkylsulfat alkyliert oder mit einer Karbonsäure oder einem aktivem Acylierungsderivat derselben acyliert oder mit einem  $C_{1-4}$ -aliphatischen Aldehyd oder einem  $C_{3-4}$ -aliphatischen Keton kondensiert; oder

c/ zur Herstellung von Nitropyrazolo[1,5-c]chinazolinderivaten der allgemeinen Formel Ic, worin  $R_1$  die bei der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat und  $R_2$  für Wasserstoff steht, das Pyrazolderivat der Formel II mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel VI



worin  $r_2$  die obige Bedeutung hat, umgesetzt; oder

d/ zur Herstellung von Nitropyrazolo[1,5-c]chinazolinderivaten der allgemeinen Formel Ic, worin  $R_1$  und  $R_2$  die bei der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, das Pyrazolderivat der Formel II mit einem Keton der allgemeinen Formel VII



worin  $R_1$  und  $R_2$  die obige Bedeutung haben, umgesetzt; oder

e/ zur Herstellung von Nitropyrazolo[1,5-c]chinazolinderivaten der allgemeinen Formel Id, worin  $R_1$  und  $R_2$  die bei der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, und  $R_6$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe oder eine Acylgruppe darstellt, ein Nitropyrazolo[1,5-c]chinazolin der allgemeinen Formel Ic, worin  $R_1$  und  $R_2$  die obige Bedeutung haben, mit einem  $C_{1-4}$ -Alkylhalogenid oder einem  $C_{1-4}$ -Alkylsulfat alkyliert oder mit einer Karbonsäure oder deren aktivem Acylierungsderivat acyliert; oder

f/ zur Herstellung von Aminopyrazolo[1,5-c]chinazolinderivaten der allgemeinen Formel If, worin  $R$ ,  $R_1$  und  $R_2$  die bei der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben, und  $R_4$  und  $R_5$  die bei der Verfahrensvariante b/ definierte Bedeutung haben, ein Nitropyrazolo[1,5-c] chinazolin der allgemeinen Formel Ie, worin  $R$ ,  $R_1$  und  $R_2$  die obige Bedeutung haben, mit einem Reduktionsmittel umgesetzt oder katalytisch hydriert, und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel If, worin  $R$ ,  $R_1$  und  $R_2$  die obige Bedeutung haben, und  $R_4$  und  $R_5$  für Wasserstoff stehen, mit einem  $C_{1-4}$ -Alkylhalogenid oder einem  $C_{1-4}$ -Alkylsulfat alkyliert oder mit einer Karbonsäure oder deren aktivem Acylierungsderivat acyliert oder mit einem  $C_{1-4}$ -aliphatischen Aldehyd oder einem  $C_{3-4}$ -aliphatischen Keton kondensiert; oder

g/ zur Herstellung von Aminopyrazolo[1,5-c]chinazolinderivaten der allgemeinen Formel Ih, worin  $R_1$  und  $R_2$  die bei der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben,  $R_4$  und  $R_5$  die bei der Verfahrensvariante b/ definierte Bedeutung haben und  $R_6$  die bei der Verfahrensvariante e/ angegebene Bedeutung hat, eine Verbindung der allgemeinen Formel Ig, worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  und  $R_5$  die obige Bedeutung haben, mit einem  $C_{1-4}$  Alkylhalogenid oder einem  $C_{1-4}$  Alkylhalogenid oder einem  $C_{1-4}$  Alkylsulfat alkyliert oder mit einem Karbonsäure

oder deren aktivem Acylierungsderivat acyliert;

und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer organischen oder anorganischen Säure in ein Säureadditionssalz überführt oder aus einem Additionssalz die Base der allgemeinen Formel I freisetzt.

Bei der Variante a/ des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das 5-/o-Aminophenyl/-4-nitropyrazol zweckmäßig mit einem Überschuß des Orthokarbonsäureesters der allgemeinen Formel III umgesetzt, und der gebildeten Alkohol wird im allgemeinen kontinuierlich entfernt. Die Reaktionstemperatur ist zweckmäßig höher als der Siedepunkt des gebildeten Alkohols, aber niedriger als der Siedepunkt des verwendeten Orthokarbonsäureesters. Die Geschwindigkeit der Reaktion kann durch Anwendung eines Katalysators erhöht werden. Der Katalysator ist z.B. Salzsäure, Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure.

Die Umsetzung der Ausgangsverbindung der Formel II mit dem Orthokarbonsäureester der allgemeinen Formel III kann auch in der Anwesenheit von einem Lösungsmittel durchgeführt werden. Als Lösungsmittel verwendet man beispielsweise aromatische Lösungsmittel, z.B. Benzol, Toluol oder Xylol.

Die Reaktion der Ausgangsverbindung der Formel II mit dem Karbonsäurehalogenid der allgemeinen Formel IV wird zweckmäßig in der Anwesenheit von einem Säurebindemittel, z.B. Pyridin oder Triäthylamin durchgeführt. Das Säurebindemittel kann gleichzeitig auch als Lösungsmittel bzw. Verdünnungsmittel dienen, aber auch ein indifferentes Lösungsmit-

mel dienen, aber auch ein indifferentes Lösungsmittel - zweckmäßig ein aromatischer Kohlenwasserstoff - kann verwendet werden. Die Reaktionstemperatur liegt im allgemeinen von 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels.

Das Karbonsäurehalogenid der allgemeinen Formel IV ist vorteilhaft Karbonsäurechlorid oder Karbonsäurebromid.

Setzt man die Ausgangsverbindung der Formel II mit dem Karbonsäureanhydrid der allgemeinen Formel V um, so wird das letztere in moläquivalenter Menge oder auch im Überschuß genommen. Die Reaktion wird bei einer Temperatur von 20 bis 200 oC, zweckmäßig auf dem Siedepunkt des verwendeten Karbonsäureanhydrid durchgeführt.

Bei den Varianten c/ und d/ des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Ausgangsverbindung der Formel II mit dem Aldehyd der allgemeinen Formel VI bzw. dem Keton der allgemeinen Formel VII zweckmäßig in der Anwesenheit von einem Lösungsmittel umgesetzt. Als Lösungsmittel kann man Wasser, polare organische Lösungsmittel / z.B. Methanol, Äthanol, Ameisensäure, Essigsäure/ oder polare Lösungsmittelgemische verwenden. Die Reaktionskomponenten der allgemeinen Formel VI oder VII können auch im Überschuß genommen werden, und in diesem Fall funktioniert die betreffende Reaktionskomponente auch als Lösungsmittel.

Die Umsetzung findet im allgemeinen bei einer Temperatur von 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels statt. Die Reaktionsgeschwindigkeit kann durch katalytische Mengen von Säuren erhöht werden.

Bei den Varianten b/ und f/ des erfindungsgemäßen Verfahrens werden die Verbindungen der allgemeinen Formel Ia bzw. Ib zweckmäßig katalytisch reduziert. Die katalytische Reduktion findet in einem indifferenten Lösungsmittel statt. Der Katalysator ist z.B. Raney-Nickel, Palladium oder Platindioxyd. Natürlich kann die Reduktion durch irgendwelche geeignete Methode durchgeführt werden.

Bei den Varianten b/, e/, f/ und g/ des erfindungsgemäßen Verfahrens bedeutet das aktive Acylierungsderivat einer Karbonsäure ein solches Karbonsäurederivat, das zur Acylierung der Aminogruppe geeignet ist. Zu diesem Zweck können beispielsweise Karbonsäurehalogenide, Karbonsäureester, aktivierte Karbonsäureester, Karbonsäureanhydride oder gemischte Anhydride verwendet werden.

Das als Ausgangsstoff verwendeten Pyrazolderivat der Formel II kann aus 4-Chlor-3-nitrochinolin durch die Adaption der Methode von Alberi hergestellt werden  
[Gazz. chim. ital., 87, 772 /1957/].

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen biologische Aktivität auf zahlreiche pharmakologischen Testen. Besonders die analgetischen, magensäuresekretionshemmenden und antiperistaltischen Wirkungen sind hervorzuheben.

Die akute Toxizität der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde an Mäusen mit Gewichten von 18 bis 22 g bei oraler Verabreichung festgestellt. Die erhaltenen LD<sub>50</sub>-Werte sind in der Tabelle I zusammengefaßt.

Tabelle I

Toxizität

Verbindung /Nr. des Beispiels	LD <sub>50</sub> p.o. mg/kg
1	2000
3	2000
5	2000
9	2000
27	2000
31	2000
33	2000
34	2000
35	2000
36	1800

Die analgetische Wirkung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde mit Hilfe des Essigsäure-Writhing-Testes an Mäusen geprüft. Die Writhing-Reaktion wurden von 5 bis 10 Minuten nach intraperitonealen Eingabe von 0,4 ml einer 0,5 %-iger Essigsäure-Lösung gezählt. Nach der Behandlung wurden die während 5 Minuten festgestellten Writhing-Nummern als % der entsprechenden Kontrollwerte ausgedrückt. Die Tiere wurden mit den Test-Verbindungen bzw. dem kleinen Wirkstoff enthaltenden Träger eine Stunde vor Verabreichung der Essigsäure oral behandelt. Als Vergleichssubstanz wurden Paracetamol [p-Hydroxyacetanilid] und Phenylbutazon [4-Butyl-1,2-diphenylpyrazolidin-3,5-dion] verwendet. Die erhaltenen Ergebnisse sind der Tabelle II zu

entnehmen, wo sowohl die ED<sub>50</sub>-Werte als auch die therapeutischen Indexe angegeben sind.

Tabelle II  
Analgetische Wirkung

Verbindung /nr. des Beispiels/	ED <sub>50</sub> <sup>p.o.</sup> mg/kg	Therapeutischer Index
1	50	40
3	400	5
27	400	5
31	400	5
33	400	5
34	25	80
35	400	5
Paracetamol	180	2,8
Phenylbutazon	60	16,6

Der auf die Magensäuresekretion geübte Einfluß der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde an verhungerten Ratten beider Geschlechter mit Gewichten von 170 bis 269 g nach der Methode von Shay [*Gastroenterology*, 5, 43 /1945/] untersucht. Die berechneten ED<sub>50</sub>-Werte und therapeutischen Indexe sind in der Tabelle III zusammengefaßt.

Tabelle III

Hemmung der Magensäuresekretion

Verbindung /Nr. des Beispiels/	Dosis p.o. mg/kg	Hemmung in %	Therapeutischer Index
5	70	etwa 50	28,57
	100	93	
27	50	33	32,26
	62	etwa 50	
	100	82	
36	50	30	27,69
	65	etwa 50	
	100	73	
Atropin /LD <sub>50</sub> = 200 mg/kg/	50	45	4
Proglumid /LD <sub>50</sub> = 2775 mg/kg/	200	15-24	11,38
Cimetidin /LD <sub>50</sub> = 470 mg/kg/	50	45	9,4

Die antiperistaltische Wirkung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde an Mäusen geprüft. Die zu untersuchenden Verbindungen wurden in verschiedenen Dosen oral verabreicht, und nach einer Stunde wurde eine 10 %-ige Kohlensuspension verabreicht. Nach weiteren 20 Minuten wurden die Tiere getötet, und die Länge des ganzen Dünndarmes sowie die Länge des mit Kohle erfüllten Teiles des Dünndarmes

gemessen. Je 10 Mäuse wurden zu jeder Dosis benützt. Als Vergleichssubstanz wurde Papaverin [1-/3,4-Dimethoxybenzyl/-6,7-dimethoxyisochinolin] verwendet. Die erhaltenen Resultate sind in Tabelle IV zusammengefaßt.

Tabelle IV

Die Hemmung der Peristaltik

Verbindung /Nr. des Beispiels/	ED <sub>50</sub> <sup>p.o.</sup> mg/kg	Therapeutischer Index
1	18	111
3	400	5
5	400	5
9	400	5
27	50	40
31	50	40
33	45	45
34	60	33
35	145	14
36	360	5
Papaverin	180	3,4

Aufgrund der obigen Versuchsergebnisse können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Säureadditionssalze in der Therapie überwiegend als Wirkstoffe von analgetischen Präparaten verwendet werden.

Die Herstellung von pharmazeutischen Präparaten erfolgt nach an sich bekannten Verfahren der pharmazeutischen Industrie.

Der Wirkstoff kann zweckmäßig in Form von oral (z.B. Tabletten, Kapseln, Dragees, Lösungen, Suspensionen usw.) oder parenteral (z.B. sterile Lösungen oder Suspensionen) verabreichbaren Präparaten fertiggestellt werden.

Die oral verabreichbare pharmazeutische Präparate können als Träger beispielsweise verschiedene übliche Bindemittel (z.B. Gelatine, Sorbit, Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffe (z.B. Laktose, Saccharose, Stärke, Kalziumphosphat), Hilfsstoffe (z.B. Magnesiumstearat, Talk, Polyäthylenglykol, Siliziumdioxid), Vernetzungsmittel (z.B. Natriumlaurylsulfat usw.) enthalten.

Die flüssigen pharmazeutischen Präparate können als Träger beispielsweise verschiedene Suspendierungsmittel /z.B. Sorbit, Saccharose-Lösung, Gelatine, Karboxymethylcellulose/, Emulgiermittel (z.B. Öle, ölige Ester, Glycerin, Propylenglykol, Äthanol), Konservierungsmittel (z.B. p-Hydroxybenzoesäure-methylester, p-Hydroxybenzoesäure-propylester) enthalten.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparate können auch an sich bekannte Geschmackskorrigentein und Farbstoffe enthalten.

Ausführungsbeispiele:

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

1-Nitropyrazolo[1,5-c]chinazolin

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

20,8 g (0,1 Mol) 4-Chlor-3-nitrochinolin werden mit 40 ml Benzol und 40 ml Hydrazinhydrat unter Rückflußkühlung 2 Stunden lang gekocht. Nach Abkühlung des Gemisches werden die Phasen getrennt. Die Hydrazinhydrat enthaltene Phase wird mit 150 ml Wasser verdünnt. 16,8 g (83 % der Theorie) Produkt werden in Form von gelbweißen Kristallen ausgeschieden. F.: 175-176 °C (Äthanol).

B. 1-Nitropyrazolo[1,5-c]chinazolin

Ein Gemisch von 20,4 g (0,1 Mol) 5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol, 250 ml Orthoameisensäure-triäthylester und 0,1 g p-Toluolsulfonsäure wird bei 120 bis 130 °C 2 Stunden lang erhitzt und das während der Reaktion gebildete Äthanol kontinuierlich abdestilliert. Aus der erhaltenen dunkelbraunen Lösung wird das 1-Nitropyrazolo[1,5-c]chinazolin unter Kühlung ausgeschieden. So werden 19,7 g (92 % der Theorie) Produkt erhalten.

F.: 177-178 °C.

Beispiel 2

5-Phenyl-1-nitropyrazolo[1,5-c]chinazolin

20,4 g (0,1 Mol) 5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol werden in 200 ml Pyridin gelöst und der erhaltenen Lösung werden 14,0 g (0,1 Mol) Benzoylchlorid zugetropft. Die Temperatur des Gemisches nimmt um 10 bis 15 °C spontan zu. Nach zweistündiger Reaktion wird das Gemisch in Wasser gegossen und das feste Produkt filtriert. Nach der Umkristallisierung aus Dichloräthan werden 12,5 g (43 % der Theorie

5-Phenyl-1-nitropyrazolo[1,5-c]chinazolin erhalten.  
F.: 187 bis 188 °C.

### Beispiel 3

1-Nitro-5-methylpyrazolo[1,5-c]chinazolin

20,4 g (0,1 Mol) 5(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol werden mit 100 ml Essigsäureanhydrid unter Rückfluß zwei Stunden lang gekocht. Die erhaltene Lösung wird langsam in Wasser gegossen, und der Niederschlag wird filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und mit einer zehnfachen Menge von Xylol 5 Stunden lang gekocht. So werden 11,4 g (50 % der Theorie) 1-Nitro-5-methylpyrazolo[1,5-c]chinazolin erhalten.

F.: 178 bis 179 °C.

### Beispiel 4

1-Aminopyrazolo[1,5-c]chinazolin

21,4 g (0,1 Mol) 1-Nitropyrazolo[1,5-c]chinazolin werden in Äthanol in Gegenwart eines Palladium-Katalysators bei Raumtemperatur unter atmosphärischem Druck hydriert. Nach der Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird die Suspension filtriert und eingedampft. Es werden 14,7 g (80 % der Theorie) 1-Aminopyrazolo[1,5-c]chinazolin erhalten.

F.: 168 bis 170 °C.

### Beispiel 5

1-Acetaminopyrazolo[1,5-c]chinazolin

19,8 g (0,1 Mol) 1-Aminopyrazolo[1,5-c]chinazolin werden mit 100 ml Essigsäureanhydrid 1 Stunde lang gekocht. Das bei der Abkühlung ausgeschiedene Produkt wird filtriert,

gewaschen und getrocknet. Es werden 22,0 g (90 % der Theorie) 1-Azetaminopyrazolo[1,5-c]chinazolin erhalten.  
F.: 256 bis 258 °C.

#### Beispiel 6

1-Propionylaminopyrazolo[1,5-c]chinazolin  
1-Aminopyrazolo[1,5-c]chinazolin wird mit Propionsäureanhydrid nach der im Beispiel 5 beschriebenen Weise umgesetzt. Es wird 1-Propionylaminopyrazolo[1,5-c]chinazolin erhalten.  
F.: 202 bis 204 °C.

#### Beispiel 7

1-Benzylidenimino-5-methylpyrazolo[1,5-c]chinazolin  
3,96 g (0,02 Mol) 1-Amino-5-methylpyrazolo[1,5-c]chinazolin werden in 45 ml Äthanol gelöst. Nach Zusatz von 2,12 g (0,02 Mol) Benzaldehyd wird die Lösung zum Sieden gebracht. Nach Abkühlung wird der Niederschlag filtriert und mit Äthanol gewaschen. Es werden 5,0 g (87,5 % der Theorie) 1-Benzylidenimino-5-methylpyrazolo[1,5-c]chinazolin erhalten.  
F.: 180 bis 181 °C.

#### Beispiel 8

1-Isopropylideniminopyrazolo[1,5-c]chinazolin  
1,85 (0,01 Mol) 1-Aminopyrazolo[1,5-c]chinazolin werden mit 25 ml Azeton unter Rückfluß 3 Stunden lang gekocht. Nach Abdämpfen des Lösungsmittels werden 2,14 g (97 % der Theorie) 1-Isopropylideniminopyrazolo[1,5-c]chinazolin erhalten.  
F.: 87 bis 80 °C.

Beispiel 9

1-Nitro-5,5-dimethyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin

Ein Gemisch aus 20,4 g (0,1 Mol) 5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol, 300 ml Azeton und 0,3 ml Essigsäure wird unter Rückfluß 1 Stunde lang gekocht und dann eingedampft. Es werden 24,0 g (98,5 % der Theorie) 1-Nitro-5,5-dimethyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin erhalten.  
F.: 193 bis 195 °C.

Beispiel 10

1-Nitro-5,5-diäthyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin.

5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazolo wird mit Diäthylketon nach der im Beispiel 9 beschriebenen Weise umgesetzt. Es wird 1-Nitro-5,5-diäthyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin mit einer Ausbeute von 97 % erhalten.  
F.: 132 bis 134 °C.

Beispiel 11

1-Nitro-5-methyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin  
20,4 g (0,1 Mol) 5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol werden in einem Gemisch aus 250 ml Wasser, 400 ml Essigsäure und 175 ml Äthanol gelöst. Der erhaltenen Lösung wird eine Lösung von 10 ml (ungefähr 0,1 Mol) Acetaldehyd in 10 ml Äthanol zugesetzt. Das Produkt scheidet in Form von gelben Kristallen sofort aus. Es werden 21,0 g (92 % der Theorie) 1-Nitro-5-methyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin erhalten.  
F.: 173 bis 175 °C.

Beispiel 12

1-Nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin

5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol wird mit einer 40 %igen wässerigen Formaldehydlösung umgesetzt. Es wird 1-Nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin mit einer Ausbeute von 83 % erhalten.

F.: 156 bis 157 °C.

Beispiel 13

5-Phenyl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin

5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol wird mit Benzaldehyd nach der im Beispiel 11 beschriebenen Weise umgesetzt. Es wird 5-Phenyl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin mit einer Ausbeute von 82,5 % erhalten.

F.: 157 bis 158 °C.

Beispiel 14

spiro/Zyklopentan-1,5'/-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo-  
[1,5-c]chinazolin

5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol wird mit Zyklopentanon nach der im Beispiel 11 beschriebenen Weise umgesetzt. Es wird spiro (Zyklopentan-1,5')-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin mit einer Ausbeute von 86 % erhalten.

F.: 197 bis 198 °C.

Beispiel 15

spiro(Zyklohexan-1,5')-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo-  
[1,5-c]chinazolin

5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol wird mit Zyklohexanon nach der im Beispiel 11 beschriebenen Weise umgesetzt. So wird spiro(Zyklohexan-1,5')-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo- $\text{-}\underline{\text{A}},5\text{-c}\underline{\text{7}}$ chinazolin mit einer Ausbeute von 82 % erhalten. F.: 157 bis 158 °C.

#### Beispiel 16

spiro(Zykloheptan-1,5')-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo- $\text{-}\underline{\text{A}},5\text{-c}\underline{\text{7}}$ chinazolin

5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol wird mit Zykloheptanon nach der im Beispiel 11 beschriebenen Weise umgesetzt. Es wird spiro(Zykloheptan-1,5')-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo- $\text{-}\underline{\text{A}},5\text{-c}\underline{\text{7}}$ chinazolin mit einer Ausbeute von 84 % erhalten. F.: 183 bis 184 °C.

#### Beispiel 17

spiro(Zyklooktan-1,5')-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo- $\text{-}\underline{\text{A}},5\text{-c}\underline{\text{7}}$ chinazolin

5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol wird mit Zyklooktanon nach der im Beispiel 11 beschriebenen Weise umgesetzt. Es wird spiro(Zyklooktan-1,5')-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo- $\text{-}\underline{\text{A}},5\text{-c}\underline{\text{7}}$ chinazolin mit einer Ausbeute von 77 % erhalten. F.: 166 bis 168 °C.

#### Beispiel 18

5-(p-Methoxyphenyl)-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo- $\text{-}\underline{\text{A}},5\text{-c}\underline{\text{7}}$ chinazolin

5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol wird mit Anisaldehyd nach der im Beispiel 11 beschriebenen Weise umgesetzt. Es

wird 5-(p-Methoxyphenyl)-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo-  
[1,5-c]chinazolin mit einer Ausbeute von 97 % erhalten.  
F.: 181 bis 183 °C.

Beispiel 19

5-(o-Hydroxyphenyl)-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo-  
-[1,5-c]chinazolin

5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol wird mit Salicylal-  
dehyd nach der im Beispiel 11 beschriebenen Weise umgesetzt.  
Es wird 5-(o-Hydroxyphenyl)-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo-  
-[1,5-c]chinazolin mit einer Ausbeute von 76 % erhalten.  
F.: 235 bis 237 °C.

Beispiel 20

5-(p-Nitrophenyl)-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]-  
-chinazolin

5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol wird mit p-Nitro-  
benzaldehyd nach der im Beispiel 11 beschriebenen Weise  
umgesetzt. Es wird 5-(p-Nitrophenyl)-1-nitro-5,6-dihydro-  
pyrazolo[1,5-c]chinazolin mit einer Ausbeute von 90 % er-  
halten.

F.: 190 bis 191 °C.

Beispiel 21

5-(p-Chlorphenyl)-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo-[1,5-c]-  
-chinazolin

5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol wird mit p-Chlor-  
benzaldehyd nach der im Beispiel 11 beschriebenen Weise  
umgesetzt. Es wird 5-(p-Chlorphenyl)-1-nitro-5,6-dihydro-

pyrazolo[1,5-c]chinazolin mit einer Ausbeute von 83 % erhalten.

F.: 217 bis 219 °C.

#### Beispiel 22

5-(p-Dimethylaminophenyl)-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo-  
-[1,5-c]chinazolin

5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol wird mit p-Dimethylaminobenzaldehyd nach der im Beispiel 11 beschriebenen Weise umgesetzt. So wird 5-(p-Dimethylaminophenyl)-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin mit einer Ausbeute von 72 % erhalten.

F.: 190 bis 192 °C.

#### Beispiel 23

5-Hexyl-5-methyl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]-  
chinazolin

5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol wird mit n-Hexyl-methylketon nach der im Beispiel 11 beschriebenen Weise umgesetzt. Es wird 5-Hexyl-5-methyl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin mit einer Ausbeute von 81,5 % erhalten.

F.: 86 bis 88 °C.

#### Beispiel 24

5-Propenyl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]-  
chinazolin

5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol wird mit Crotonaldehyd nach der im Beispiel 11 beschriebenen Weise umgesetzt.

Es wird 5-Propenyl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin mit einer Ausbeute von 83 % erhalten.  
F.: 115 bis 117 °C.

Beispiel 25

5-Styryl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin  
5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol wird mit Zimtaldehyd nach der im Beispiel 11 beschriebenen Weise umgesetzt. Es wird 5-Styryl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin mit einer Ausbeute von 85,5 % erhalten.  
F.: 171 bis 173 °C.

Beispiel 26

1-Nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin-5-karbonsäure  
5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol wird mit Glyoxylsäure nach der im Beispiel 11 beschriebenen Weise umgesetzt. Es wird 1-Nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin-5-karbonsäure mit einer Ausbeute von 69 % erhalten.  
F.: 203 bis 205 °C.

Beispiel 27

6-Acetyl-5-methyl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin  
22,9 g (0,1 Mol) 5-Methyl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin werden mit 120 ml Essigsäureanhydrid eine Stunde lang erhitzt. Die erhaltene Lösung wird in Wasser gegossen. Das ausgeschiedene feste Produkt wird filtriert und mit Wasser gewaschen. Es werden 25,0 g (83 % der Theorie) 6-Acetyl-5-methyl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]

chinazolin erhalten.

F.: 149 bis 150 °C.

Beispiel 28

6-Acetyl-5-phenyl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin

5-Phenyl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin wird mit Essigsäureanhydrid nach der im Beispiel 27 beschriebenen Weise umgesetzt. Es wird 6-Acetyl-5-phenyl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin erhalten.  
F.: 156 bis 157 °C.

Beispiel 29

6-Acetyl-5-(p-chlorphenyl)-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin

5-(p-Chlorphenyl)-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin wird mit Essigsäureanhydrid nach der im Beispiel 27 beschriebenen Weise behandelt. Es wird 6-Acetyl-5-(p-chlorphenyl)-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin mit einer Ausbeute von 95 % erhalten.  
F.: 183 bis 184 °C.

Beispiel 30

6-Acetyl-5-(p-methoxyphenyl)-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin

5-(p-Methoxyphenyl)-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin wird mit Essigsäureanhydrid nach der im Beispiel 27 beschriebenen Weise umgesetzt. Es wird 6-Acetyl-5-(p-methoxyphenyl)-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin

mit einer Ausbeute von 99 % erhalten.

F.: 153 bis 154 °C.

Beispiel 31

6-Acetyl-5,5-dimethyl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin

5,5-Dimethyl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin wird mit Essigsäureanhydrid nach der im Beispiel 27 beschriebenen Weise umgesetzt. Es wird 6-Acetyl-5,5-dimethyl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin mit einer Ausbeute von 69 % erhalten.

F.: 182 bis 183 °C.

Beispiel 32

1-Amino-5,5-dimethyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin

3,8 g (0,015 Mol) 5,5-Dimethyl-1-nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin werden in Äthanol in Gegenwart eines Palladium-Katalysators hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird die Suspension filtriert und eingedampft. Es werden 2,42 g (76 % der Theorie) 1-Amino-5,5-dimethyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin erhalten.

F.: 181 bis 183 °C.

Aus dem in Äthanol gelösten Amin kann das Hydrochlorid mit Chlorwasserstoff enthaltendem Äthylacetat abgeschieden werden.

F.: 244 bis 245 °C.

Beispiel 33

1-Acetamino-5,5-dimethyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin

16,1 g (0,075 Mol) 1-Amino-5,5-dimethyl-5,6-dihydro-pyrazolo[1,5-c]chinazolin werden in 100 ml Pyridin gelöst, Der erhaltenen Lösung werden 80 ml Essigsäureanhydrid zuge-  
setzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur einen Tag stehen gelassen. Die spontan ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit den nach der Eindampfung der Mutter-  
lauge erhaltene Kristallen vereinigt und mit Wasser ge-  
waschen. Es werden 16,7 g (82 % der Theorie) 1-Acetamino-  
-5,5-dimethyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]-chinazolin erhal-  
ten.

F.: 228 bis 230 °C.

#### Beispiel 34

1-Acetamino-6-acetyl-5,5-dimethyl-5,6-dihydropyrazolo-  
[1,5-c]chinazolin

28,6 g (0,1 Mol) 6-Acetyl-5,5-dimethyl-1-nitro-5,6-  
-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin werden in Äthanol in  
Gegenwart eines Palladium-Katalysators hydriert. Nach dem  
Ende der Reduktion wird die Suspension filtriert und in  
inertter Atmosphäre eingedampft. Es werden 24,4 g (95 % der  
Theorie) eines Öls erhalten, das aus 6-Acetyl-1-amino-5,5-  
dimethyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin besteht.

Dem in 250 ml Pyridin gelösten Öl werden 150 ml Essigsäure  
zugesezt. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur einen Tag  
stehen gelassen. Die ausgeschiedenen weißen Kristalle wer-  
den filtriert, die Mutterlauge wird eingedampft. Die ver-  
einigten Kristalle werden mit Wasser gewaschen. Es werden  
26,0 g (88 %) der Theorie) 1-Acetamino-6-acetyl-5,5-dime-  
thyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin erhalten.

F.: 229 bis 230 °C.

Beispiel 35

1-Acetamino-6-acetyl-5-methyl-5,6-dihydropyrazolo-  
[1,5-c]chinazolin

100 ml Essigsäureanhydrid werden einer Lösung von 20,5 g (0,08 Mol) 6-Acetyl-1-amino-5-methyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin in 400 ml Pyridin zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur 10 Stunden lang stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, die Mutterlauge wird eingedampft. Es werden 21,1 g (90 % der Theorie) 1-Acetamino-6-acetyl-5-methyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin erhalten.

F.: 218 bis 220 °C.

Beispiel 36

1-Acetamino-5-methylpyrazolo[1,5-c]chinazolin

1-Amino-5-methylpyrazolo[1,5-c]chinazolin wird mit Essigsäureanhydrid nach der im Beispiel 5 beschriebenen Weise umgesetzt. Es wird 1-Acetoamino-5-methylpyrazolo[1,5-c]chinazolin mit einer Ausbeute von 89 % erhalten.

F.: 258 bis 260 °C.

Beispiel 37

1-Amino-5-methyl-6-acetyl-5,6-dihydropyrazolo-  
[1,5-c]chinazolin

27,1 g (0,1 Mol) 1-Nitro-5-methyl-6-acetyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin werden in Äthanol in Gegenwart eines Paladium-Katalysators hydriert. Nach Beendigung der Reduktion wird die Suspension filtriert und in inerter Atmosphäre eingedampft. 20,5 g (81 % der Theorie) 1-Amino-

-5-methyl-6-acetyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin  
werden in Form von weißen Kristallen erhalten.  
F.: 170 bis 172 °C.

Beispiel 38

1-Nitro-5-undecyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin  
5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol wird mit Laurylaldehyde  
nach der im Beispiel 11 beschriebenen Weise umgesetzt.  
Es wird 1-Nitro-5-undecyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin  
mit einer Ausbeute von 60 % erhalten.  
F.: 92 bis 93 °C.

Beispiel 39

1-Nitro-5-undecyl-6-acetyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]  
chinazolin  
1-Nitro-5-undecyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin  
wird mit Essigsäureanhydrid nach der im Beispiel 27 be-  
schriebenen Weise behandelt. Es wird 1-Nitro-5-undecyl-6-  
-acetyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin mit einer Aus-  
beute von 85 % erhalten.  
F.: 83 bis 85 °C.

Beispiel 40

1-Nitro-6-methyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin  
2,15 g (0,01 Mol) 1-Nitro-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]  
-chinazolin werden in einem Gemisch aus 10 ml Äthanol und  
20 ml Methyljodid gelöst. Der erhaltenen gekochten Lösung  
werden 10 ml Triäthylamin zugesetzt. Das erhaltene Reakti-  
onsgemisch wird 8 Stunden lang gekocht, dann eingedampft.

Der Rückstand wird in Chloroform gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es werden 2,0 g (87 % der Theorie) 1-Nitro-6-methyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin erhalten.

F.: 172 bis 173 °C.

Beispiel 41

1-Nitro-5-zyklohexyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin

5-(o-Aminophenyl)-4-nitropyrazol wird mit Hexahydrobenzaldehyd nach der im Beispiel 11 beschriebenen Weise umgesetzt. Es wird 1-Nitro-5-zyklohexyl-5,6-dihydropyrazolo[1,5-c]chinazolin mit einer Ausbeute von 73,8 % erhalten.

F.: 150 bis 152 °C.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[1,5-c]chinazolinderivaten der allgemeinen Formel I, worin

R für Wasserstoff, eine C<sub>1-4</sub>-Alkylgruppe oder eine Acylgruppe steht,

R<sub>1</sub> Wasserstoff, eine C<sub>1-12</sub>-Alkyl-, eine C<sub>3-8</sub>-Zykloalkyl-, eine C<sub>2-4</sub>-Alkenyl- oder Aralkylgruppe, wobei die Alkylgruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, eine Phenylalkenylgruppe, wobei die Alkenylgruppe 2 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, eine Karboxy- oder Phenylgruppe, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch Halogenatome, Hydroxy-, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy-, Nitro- oder Dialkylaminogruppen, wobei die Alkylgruppen 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, substituiert ist, bedeutet, oder

R und R<sub>1</sub> zusammen eine chemische Bindung bilden,

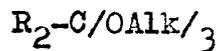
R<sub>2</sub> für Wasserstoff, eine C<sub>1-4</sub>-Alkyl- oder Phenylgruppe steht, oder

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> zusammen eine C<sub>2-7</sub>-Alkylengruppe bilden,

R<sub>3</sub> eine Nitro-, eine Amino-, eine Alkylamino- oder eine Dialkylaminogruppe, wobei die Alkylgruppen 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, eine Alkylideniminogruppe, wobei die Alkylidengruppe 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, Benzylidenimino- oder eine Acylaminogruppe darstellt, und der pharmazeutisch verträglichen Säure-

readditionssalze davon, gekennzeichnet dadurch, daß man

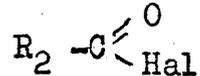
a/ zur Herstellung von Nitropyrazolo[1,5-c]chinazolinderivaten der allgemeinen Formel Ia, worin R<sub>2</sub> die bei der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung hat, das Pyrazolderivat der Formel II mit einem Orthokarbonsäureester der allgemeinen Formel III



/III/

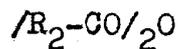
oder

einem Karbonsäurehalogenid der allgemeinen Formel IV



/IV/

oder einem Karbonsäureanhydrid der allgemeinen Formel V



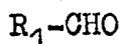
/V/

worin  $R_2$  die obige Bedeutung hat, Alk für eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe steht und Hal ein Halogenatom darstellt, umgesetzt;

oder

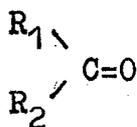
b/ zur Herstellung von Aminopyrazolo[1,5-c]chinazolin-derivaten der allgemeinen Formel Ib, worin  $R_2$  die bei der allgemeinen Formel I definierte Bedeutung hat,  $R_4$  für Wasserstoff, eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe oder eine Acylgruppe steht,  $R_5$  Wasserstoff oder  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe bedeutet oder  $R_4$  und  $R_5$  zusammen eine  $C_{1-4}$ -Alkylidengruppe bilden, ein Nitropyrazolo[1,5-c]chinazolin der allgemeinen Formel Ia, worin  $R_2$  die obige Bedeutung hat, mit einem Reduktionsmittel umgesetzt oder katalytisch hydriert, und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ib, worin  $R_2$  die obige Bedeutung hat und  $R_4$  und  $R_5$  Wasserstoff bedeuten, mit einem  $C_{1-4}$ -Alkylhalogenid oder einem  $C_{1-4}$ -Alkylsulfat alkyliert oder mit einer Karbonsäure oder deren aktivem Acylierungsderivat acyliert oder mit einem  $C_{1-4}$ -aliphatischen Aldehyd oder einem  $C_{3-4}$ -aliphatischen Keton kondensiert; oder

c/ zur Herstellung von Nitropyrazolo[1,5-c]-chinazolin-derivaten der allgemeinen Formel Ic, worin  $R_1$  die bei der allgemeinen Formel I angegebenen Bedeutung hat und  $R_2$  für Wasserstoff steht, das Pyrazolderivat der Formel II mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel VI



/VI/

worin  $R_1$  die obige Bedeutung hat, umgesetzt; oder  
d/ zur Herstellung von Nitropirazolo[1,5-c]chinazolin-  
derivaten der allgemeinen Formel Ic, worin  $R_1$  und  $R_2$  die  
bei der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben,  
das Pirazolderivat der Formel II mit einem Keton der all-  
gemeinen Formel VII

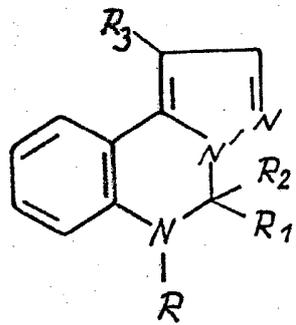


/VII/

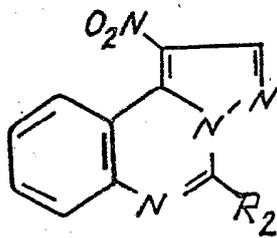
worin  $R_1$  und  $R_2$  die obige Bedeutung haben, umgesetzt; oder  
e/ zur Herstellung von Nitropirazolo[1,5-c]chinazolin-  
derivaten der allgemeinen Formel Id, worin  $R_1$  und  $R_2$  die  
bei der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben,  
und  $R_6$  eine  $C_{1-4}$ -Alkylgruppe oder eine Acylgruppe darstellt,  
ein Nitropirazolo[1,5-c]chinazolin der allgemeinen Formel  
Ic, worin  $R_1$  und  $R_2$  die obige Bedeutung haben, mit einem  
 $C_{1-4}$ -Alkylhalogenid oder einem  $C_{1-4}$ -Alkylsulfat alkyliert  
oder mit einer Karbonsäure oder deren aktivem Acylierungs-  
derivat acyliert; oder  
f/ zur Herstellung von Aminopirazolo[1,5-c]chinazolin-  
derivaten der allgemeinen Formel If, worin  $R$ ,  $R_1$  und  $R_2$  die  
bei der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben und  
 $R_4$  und  $R_5$  die bei der Verfahrensvariante b/ definierte Be-  
deutung haben, ein Nitropirazolo[1,5-c]chinazolin der all-  
gemeinen Formel Ie, worin  $R$ ,  $R_1$  und  $R_2$  die obige Bedeutung  
haben, mit einem Reduktionsmittel umgesetzt oder katalytisch  
hydriert und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der  
allgemeinen Formel If, worin  $R$ ,  $R_1$  und  $R_2$  die obige Bedeu-  
tung haben, und  $R_4$  und  $R_5$  für Wasserstoff stehen, mit einem  
 $C_{1-4}$ -Alkylhalogenid oder einem  $C_{1-4}$ -Alkylsulfat alkyliert  
oder mit einer Karbonsäure oder deren aktivem Acylierungs-

derivat acyliert oder mit einem  $C_{1-4}$ -aliphatischen Aldehyd oder einem  $C_{3-4}$ -aliphatischen Keton kondensiert; oder g/ zur Herstellung von Aminopyrazolo[1,5-c]chinazolin-derivaten der allgemeinen Formel I<sub>h</sub>, worin  $R_1$  und  $R_2$  die bei der allgemeinen Formel I angegebene Bedeutung haben,  $R_4$  und  $R_5$  die bei der Verfahrensvariante b/ definierte Bedeutung haben und  $R_6$  die bei der Verfahrensvariante e/ angegebene Bedeutung hat, eine Verbindung der allgemeinen Formel I<sub>g</sub>, worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  und  $R_5$  die obige Bedeutung haben, mit einem  $C_{1-4}$ -Alkylsulfat oder einem  $C_{1-4}$ -Alkylhalogenid alkyliert oder mit einer Karbonsäure oder deren aktivem Acylierungsderivat acyliert; und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I mit einer organischen oder anorganischen Säure in ein Säureadditionssalz überführt oder aus einem Additionssalz die Base der allgemeinen Formel I freisetzt.

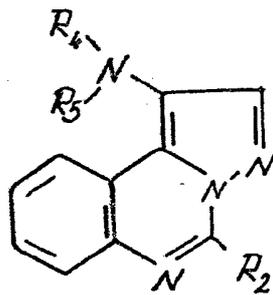
Hierzu 3 Seiten Formeln



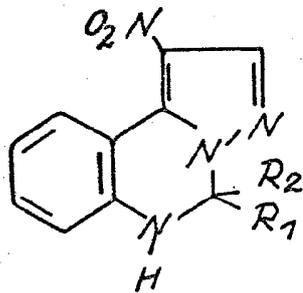
(I)



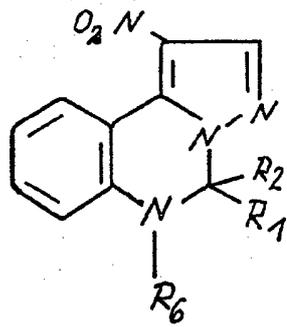
(Ia)



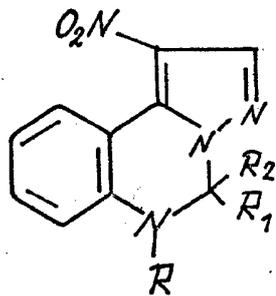
(Ib)



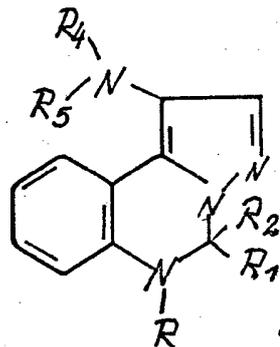
(Ic)



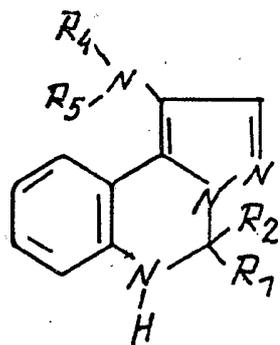
(Id)



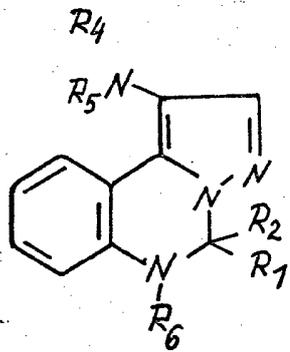
(Ie)



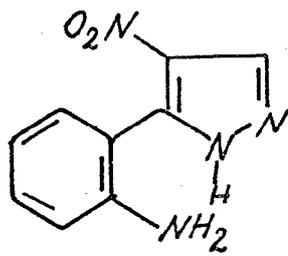
(If)



(Ig)



(Ih)



(II)