

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 125979

Int. Cl. C 07 d 99/06 Kl. 12p-4/01

Patentsøknad nr. 5105/69 Inngitt 23.12.1969

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 26.6.1970

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 4.12.1972

Prioritet begjært fra: 25.12.-, 28.12.1968
Japan, nr. 95190/68, 296/69 og 297/69

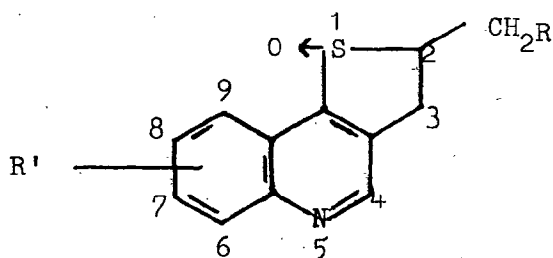
Shionogi & Co. Ltd.,
12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka, Japan.

Oppfinner: Yasuo Makisumi, 539-73, Chidori-cho,
Amagasaki-shi, Hyogo Pref., Japan.

Fullmektig: Siv.ing. Karsten B. Halvorsen.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av
nye, terapeutisk aktive kinolinoksyd-derivater.

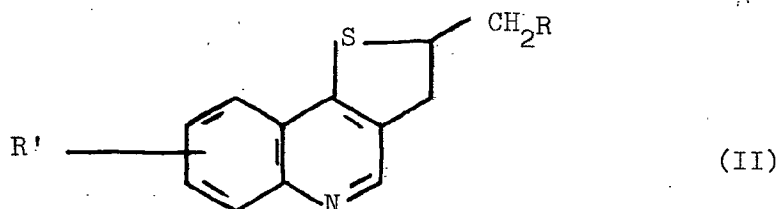
Den foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive 2-lavere-alkyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin-1-oksyder med den generelle formel



(Ia)

125979

hvor R betyr hydrogen eller en lavere alkylgruppe og R' betyr hydrogen, halogen, lavere alkyl eller lavere alkoxy, eller farmasøytisk tålbare salter derav, og det særegne ved analogifremgangsmåten er at en forbindelse med den generelle formel

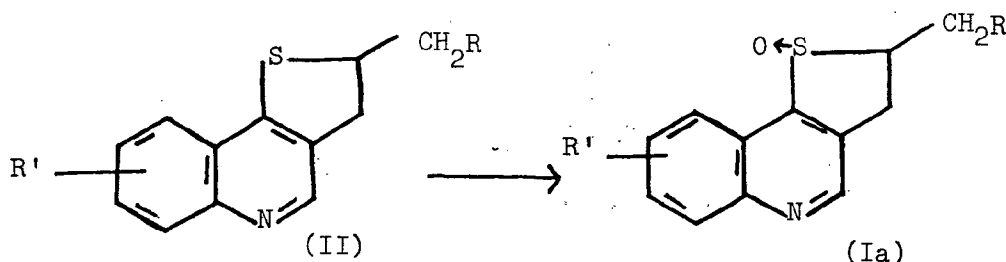


hvor R og R' har den ovenfor angitte betydning, underkastes en selektiv oksydasjon, og de erholdte forbindelser overføres om ønskes i sine farmasøytisk tålbare salter.

Fra den tidligere ansökning nr.166.898 er det kjent 2-lavere alkyl-2,3-dihydrotieno [3,2-c] kinolinderivater. Videre er det fra den tidligere ansökning nr.3652/68 kjent 2-lavere alkyl- 2,3-dihydrotieno [3,2-c] kinolinderivater med en substituent på benzenringen. Den foreliggende oppfinnelse angår oksyder av disse forbindelsene, og det er funnet at kinolinoksydene med formel Ia har gode egenskaper som hypotermiske, analgetiske og anti-inflammatoriske midler med lav toksisitet.

Forbindelsene med formel Ia er 2-lavere-alkyl-2,3-dihydrotieno [3,2-c]-kinolinderivater hvor svovelatomet er oksydert, dvs. 2-lavere-alkyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]-kinolin-1-oksyder.

Analogifremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen kan illustreres ved hjelp av følgende skjematiske reaksjonsforløp:



125979

hvor R og R' har den tidligere angitte betydning.

Fremstilling av 2-lavere-alkyl-2,3-dihydrotieno [3,2-c]kinolin-1-oksyd med formel Ia:

Forbindelsene 2-lavere-alkyl-2,3-dihydrotieno [3,2-c]kinolin-1-oksyd med formel Ia kan fremstilles ved å oksydere et 2-lavere-alkyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin med formel II. Det oksydasjonsmiddel som anvendes kan velges blant slike som vanlig anvendes for oksydasjon av et sulfid til et sulfoksyd, f.eks. hydrogenperoksyd, en organisk persyre som f.eks. permaursyre, pereddiksyre, perbenzosyre, 3-klorperbenzosyre, monoperftalsyre, perjodsyre, et perjodat som f.eks. natriumperjodat eller kaliumperjodat, persvovelsyre, et persulfat som f.eks. ammoniumpersulfat eller kaliumpersulfat, kromsyre, kromsyreanhydrid, et kromat som f.eks. natriumbikromat, eller kaliumbikromat, salpetersyre, en hypohalogensyre som f.eks. underklorsyrning, underbromsyrling eller underjodsyrling, videre et hypohalogenit som f.eks. natriumhypoklorit, natriumhypobromit eller natriumjodit, videre et halogen som klor, brom eller jod, samt selendioksyd, rutenium-tetraoksyd, mangandioksyd, blytetracetat og lignende. Oksydasjonsreaksjonen kan utføres ved temperaturer fra omtrent 0° til 150°C, men om nødvendig kan reaksjonsblandingen avkjøles under tilsetningen av oksydasjonsmidlet. Som eksempler på reaksjonsløsningsmidler kan nevnes vann, lavere alkanoler som etanol, metanol, eller propanol, videre dioksan, tetrahydrofuran, eter, benzen, kloroform, metylendiklorid, eddiksyre og lignende, eller passende blandinger av disse løsningsmidler.

De reaksjonsprodukter som fås ved den ovennevnte oksydasjon og mengden av disse avhenger av det anvendte oksydasjonsmiddel og reaksjonsbetingelsene. I det tilfelle at omsetningen gjennomføres ved å anvende en ekvimolar mengde av en organisk persyre, vil utgangsforbindelsen gi tieno[3,2-c]kinolin-1-oksyd med formel Ia som hovedprodukt. Det således fremstilte tieno[3,2-c]kinolin-1-oksyd med formel Ia kan imidlertid oksyderes videre til tieno[3,2-c]kinolin-1,1-dioksyd og/eller tieno[3,2-c]kinolin-1,1,5-trioksyd i nærvær av overskuddet av organisk persyre. Det vil også fremstilles tieno[3,2-c]kinolin-1,5-dioksyd, men bare i liten

125979

mengde, da et svovelatom vil bli lettere oksydert enn et nitrogenatom. Følgelig anvendes det med fordel en ekvimolar mengde av persyre. Når det anvendes kromsyreanhydrid, salpetersyre eller et hypohalogenit som oksydasjonsmiddel, oppnås det tieno[3,2-c]kinolin-1-oksyd med formel Ia under milde betingelser. Oksydasjonsreaksjonen med et perjodat, selendioksyd, mangandioksyd eller blytetracetat, gir selektivt tieno [3,2-c]kinolin-1-oksyd med formel Ia.

Utgangsforbindelsen, tieno[3,2-c]kinolin med formel II kan fremstilles ved den fremgangsmåte som er beskrevet i det belgiske patentskrift nr.694.239.

Siden det fremstilte 2-lavere-alkyl-2,3-dihydro-tieno[3,2-c]kinolinoksyd med formel Ia vanlig er en flytende eller fast substans med et forholdsvis lavt smeltepunkt, kan forbindelsene om ønskes omdannes til syreaddisjonssalter, f.eks. ved å behandle forbindelsene med formel Ia med en syre som f.eks. saltsyre, bromhydrogensyre, jodhydrogensyre, svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, tiocyanisyre, karbonsyre, eddiksyre, propionsyre, oksalsyre, sitronsyre, vinsyre, ravsyre, salicylsyre, benzosyre eller palmitinsyre i et passende løsningsmiddel som f.eks. vann, metanol, benzen eller toluen. Det fremstilles derved de tilsvarende hydroklorider, hydrobromider, hydrojodider, sulfater, nitrater, fosfater, tiocyanater, karbonater, acetater, propionater, oksalater, citrater, tartrater, succinater, salicylater, benzoater, palmitater etc.

De fremstilte 2-lavere-alkyl-2,3-dihydro-tieno[3,2-c]kinolinoksyder med formel Ia og deres farmasøytisk tålbare salter er brukbare som hypotermiske, analgetiske og anti-inflammatoriske midler. Testdata fra dyreforsøk for enkelte typiske forbindelser er angitt nedenfor og sammenlignet med kjente forbindelser fra tidligere ansøkninger (nevnt ovenfor), samt det vanlig benyttede middel aminopyrin.

125979

Tabell.

Test- forbindelse	Farmakologiske egenskaper			
	(1) Toksisitet LD ₅₀ (mg/kg)	(2) Analgetisk aktivitet ED ₅₀ (mg/kg)	(3) Hypotermisk aktivitet 100 °C 250	
A	700	100		-6,04
B	650	200		-4,98
C	780	673		-2,99
D	639	113	-3,0	-5,57
E	300	86	-4,12	-4,19
F	> 800	237	-2,52	-4,50
G	400	144	-0,65	-5,82
H	770	102	-2,30	
I	600	57	-3,70	-4,55
J	1030	172	-1,56	-3,19
K	300	118	-4,04	-5,11

Testforbindelsene er:

- A = 2-metyl-8-klor-2,3-dihydrotieno[3,2-c] kinolin-1-oksyd
 B = 2,8-dimetyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c] kinolin-1-oksyd
 C = Aminopyrin
 D = 2-metyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c] kinolin-hydroklorid
 E = 2-metyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c] kinolin-1-oksyd
 F = 2-etyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c] kinolin-hydroklorid
 G = 2-etyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c] kinolin-1-oksyd-hydroklorid
 H = 2-metyl-7-klor-2,3-dihydrotieno[3,2-c] kinolin-hydroklorid
 I = 2-metyl-7-klor-2,3-dihydrotieno[3,2-c] kinolin-1-oksyd
 J = 2-metyl-8-metoksy-2,3-dihydrotieno[3,2-c] kinolin-hydroklorid
 K = 2-metyl-8-metoksy-2,3-dihydrotieno[3,2-c] kinolin-1-oksyd

125979

Testmetoder.

1) Toksisitet:

Albinomus som veier mellom 18 og 21 g ble delt inn i fire eller fem grupper med ti mus i hver. Hver gruppe ble behandlet oralt med doser av en test-forbindelse, som ble tilført med logaritmiske mellomrom, og observert i 24 timer. LD₅₀, d.v.s. den dose som er dødelig for 50% av de behandlede dyr, ble beregnet ved metoden til Bliss.

2) Analgetisk aktivitet (strekprøven):

Albino-hannmus ble delt inn i fire eller fem grupper med ti i hver gruppe. Hver gruppe ble behandlet oralt med doser av test-forbindelsen, tilført med logaritmiske mellomrom, og 60 minutter senere ble 0,2 ml pr. 10 g kroppsvekt av 0,02% fenylnkinon injisert intraperitonealt. Reaksjon i form av vridningsrespons, periodevis mavekramper, vridning og vending av kroppen og utstrekking av baklemmer ble observert i en periode på 15 minutter fra like etter injisering av fenylnkinon. ED₅₀, d.v.s. den dose som er nødvendig for å undertrykke vridningsresponsen hos 50% av de behandlede dyr, ble beregnet ved metoden til Bliss.

3) Antipyretisk aktivitet:

Albinomus som veier mellom 18 og 21 g ble benyttet i dette eksperiment. Ti dyr som var innesperret i et bur plassert i et rom med air-condition (24-25°C) i en time før eksperimentet ble behandlet med en oral dose på 100 mg og 250 mg pr. kilo kroppsvekt av en test-forbindelse. Senkning i kroppstemperatur ble målt ved innføring av et termoelement i rektum.

Videre fremviser forbindelsene en markert anti-inflammatorisk aktivitet, som er like sterk som for fenylnbutazon, som er et vanlig tilgjengelig ikke-steroid-aktig anti-inflammatorisk middel. Når f.eks. inhiberingsaktiviteten overfor ødem frembragt av et flogistisk middel som carragenin undersøkes i rotter ved oral tilførsel av en dose på 100 mg/kg av testforbindelsene 2,8-dimetyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin-3(2H)-on-1-oksyl og fenylnbutazon

125979

(b) Til en oppløsning av 2-metyl-2,3-dihydro- $\text{tieno}[3,2-c]$ kinolin (1,0 vektdeler) i etanol (10 volumdeler) tilsettes 30% hydrogenperoksyd (0,6 vektdeler) og blandingen kokes under tilbakesløp i 2 timer på et vannbad. Etter avdrivning av etanol under redusert trykk fortynnes resten med en liten mengde vann og ekstraheres med kloroform. Ekstrakten vaskes med vann, tørres over vannfritt magnesiumsulfat og inndampes. Den oljeaktige rest kromatograferes på aluminiumoksyd og elueres med kloroform og gir 2-metyl-2,3-dihydro- $\text{tieno}[3,2-c]$ kinolin-1-oksyd (0,3 vektdeler) som er identisk med den autentiske prøve.

(c) Til en oppløsning av 2-metyl-2,3-dihydro- $\text{tieno}[3,2-c]$ kinolin (2,0 vektdeler) i diklormetan (20 volumdeler) tilsettes dråpevis en løsning av 3-diklorperbenzoesyre (2,36 vektdeler) (renhet 82,5%) i metylendiklorid (30 volumdeler) under omrøring og isavkjøling, og blandingen omrøres ved romtemperatur i 1 time. Reaksjonsblandingens kromatograferes på aluminiumoksyd og 3-klorperbenzoesyre fjernes ved eluering med metylendiklorid. Eluering med benzen - kloroform gir 2-metyl-2,3-dihydro- $\text{tieno}[3,2-c]$ kinolin-1-oksyd (1,95 vektdeler) som er identisk med den autentiske prøve. Ved denne omsetning fremstilles også de følgende to forbindelser som biprodukt.

(1) 2-metyl-2,3-dihydro- $\text{tieno}[3,2-c]$ kinolin-1,1-dioksyd (0,16 vektdeler), som farveløse prizmer som smelter ved $126 - 127^{\circ}\text{C}$ (omkrystallisering fra benzen). Analyse beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$: C:61,77 H:4,75 N:6,00. Funnet: C:61,87 H:4,62 N:5,97.

(2) 2-metyl-2,3-dihydro- $\text{tieno}[3,2-c]$ kinolin-1,5-dioksyd (0,05 vektdeler) som farveløse prizmer som smelter ved $148 - 150^{\circ}\text{C}$ (omkrystallisert fra benzen). Analyse beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{S}$: C:61,77 H:4,75 N:6,00. Funnet : C:62,02 H:4,67 N:6,04.

Eksempel 2.

2-etyl-2,3-dihydro- $\text{tieno}[3,2-c]$ kinolin-1-oksyd

Til en løsning av 2-etyl-2,3-dihydro- $\text{tieno}[3,2-c]$ kinolin (2,64 vektdeler) i metanol (100 volumdeler) tilsettes dråpevis

125979

en annen løsning av natriumperjodat (2,73 vektdeler) i vann (50 volumdeler) under omrøring og isavkjøling. Omsetningen gjennomføres på lignende måte som i eksempel 1a og gir 2-etyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin-1-oksyd (2,348 vektdeler) som en oljeaktig substans.

Hydrokloridet danner krystaller som smelter ved 161 - 162°C etter omkrystallisering fra metanol-aceton. Analyse beregnet for $C_{13}H_{13}NOS \cdot HCl$: C:58,30 H:5,27 N:5,23 S:11,98. Funnet: C:58,25 H:5,30 N:5,25 S:11,97.

Eksempel 3.

2-butyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin-1-oksyd

Til en oppløsning av 2-butyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin (0,82 vektdeler) i metanol (40 volumdeler) tilsettes dråpevis en annen oppløsning av natriumperjodat (0,865 vektdeler) i vann (20 volumdeler) under omrøring og isavkjøling. Omsetningen gjennomføres på lignende måte som i eksempel 1a og gir 2-butyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin-1-oksyd (0,714 vektdeler) som en oljeaktig substans.

Hydrokloridet danner krystaller som smelter ved 124-126°C etter omkrystallisering fra metylendiklorid-aceton. Analyse beregnet for $C_{15}H_{17}NOS \cdot HCl$: C:60,91 H:6,13 N:4,74 S:10,84. Funnet: C:60,98 H:6,19 N:4,52 S:11,07.

Eksempel 4.

2-metyl-7-klor-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin-1-oksyd

Til en oppløsning av 2-metyl-7-klor-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin (2,7 vektdeler) i metanol (100 volumdeler) tilsettes dråpevis en annen oppløsning av natriumperjodat (2,7 vektdeler) i vann (50 volumdeler) under omrøring og isavkjøling. Omsetningen gjennomføres på lignende måte som i eksempel 1a og gir 2-metyl-7-klor-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin-1-oksyd som krystaller som smelter ved 130-131°C etter omkrystallisering fra benzen-petroleter.

125979

Analyse beregnet for $C_{12}H_{10}NOSCl$: C:57,26 H:3,98 N:5,57.
 Funnet: C:57,47 H:4,02 N:5,45.

Eksempel 5.

2-metyl-8-klor-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin-1-oksyd

Til en oppløsning av 2-metyl-8-klor-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin (2,67 vektdeler) i metanol (100 volumdeler) tilsettes dråpevis en annen oppløsning av natriumperjodat (2,67 vektdeler) i vann (50 volumdeler) under omrøring og isavkjøling. Omsetningen gjennomføres på lignende måte som i eksempel 1a og gir 2-metyl-8-klor-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin-1-oksyd (2,585 vektdeler) som krystaller som smelter ved $175-176^{\circ}C$ etter omkrystallisering fra benzen-petroleter. Analyse beregnet for $C_{12}H_{10}NOSCl$: C:57,26 H:3,98 N:5,57. Funnet: C:57,50 H:4,11 N:5,50.

Eksempel 6.

2,8-dimetyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin-1-oksyd.

Til en oppløsning av 2,8 dimetyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin (6,73 vektdeler) i metanol (240 volumdeler) tilsettes dråpevis en annen oppløsning av natriumperjodat (7,06 vektdeler) i vann (120 volumdeler) under omrøring og isavkjøling. Omsetningen gjennomføres på lignende måte som i eksempel 1a og gir 2,8-dimetyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin-1-oksyd som farveløse prizmer som smelter ved $139-141^{\circ}C$ etter omkrystallisering fra benzen. Analyse beregnet for $C_{13}H_{13}NOS$: C:67,50 H:5,66 N:6,06. Funnet: C:67,51 H:5,89 N:6,06.

Eksempel 7.

2-metyl-8-metoksy-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin-1-oksyd

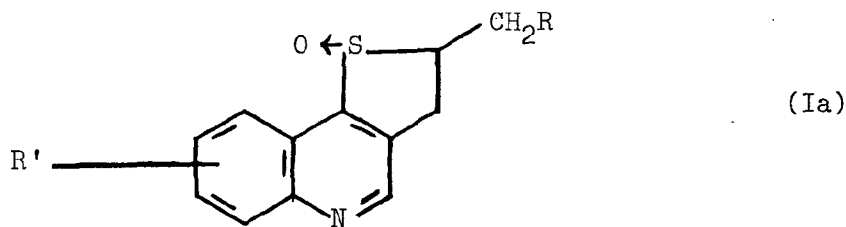
Til en oppløsning av 2-metyl-8-metoksy-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin (2,31 vektdeler) i metanol (80 volumdeler) tilsettes dråpevis en annen oppløsning av natriumperjodat (2,3 vektdeler) i vann (40 volumdeler) under omrøring og isavkjøling. Omsetningen

125979

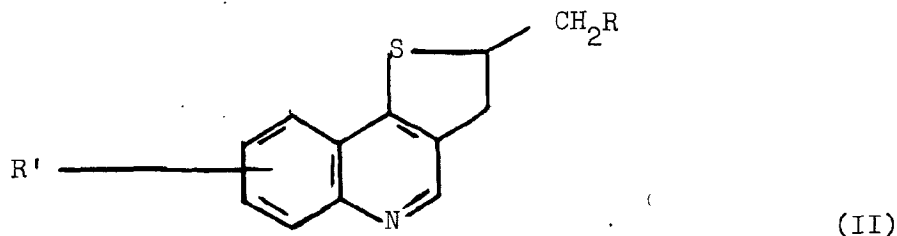
gjennomføres på lignende måte som i eksempel 1a og gir 2-metyl-8-metoksy-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin-1-oksyd (2,35 vektdeler) som farveløse prizmer som smelter ved 104 til 105°C etter omkrystallisering fra benzen-petroleter. Analyse beregnet for $C_{13}H_{13}NO_2S$: C:63,13 H:5,30 N:5,66. Funnet: C:63,05 H:5,47 N:5,94.

PATENTKRAV.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive 2-lavere-alkyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin-1-oksyder med den generelle formel,



hvor R betyr hydrogen eller en lavere alkylgruppe og R' betyr hydrogen, halogen, lavere alkyl eller lavere alkoxy, eller farmasøytisk tålbare salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at en forbindelse med den generelle formel



hvor R og R' har den ovenfor angitte betydning, underkastes en selektiv oksydasjon, og de erholdte forbindelser overføres om ønskes i sine farmasøytisk tålbare salter.

Anførte publikasjoner:

Alment tilgjengelig norsk søknad nr. 3652/68