



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 134295

(51) Int. Cl.² C 07 C 91/28, C 07 D 215/44,
C 07 D 219/10, C 07 D 401/12

(21) Patentsøknad: nr. 3628/72

(22) Inngitt 10.10.72

(23) Løpedag: 10.10.72

(41) Alment tilgjengelig fra 25.04.73
(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 08.06.76

(30) Prioritet begjært: 19.10.71, 26.11.71, Sverige, nr. 13236/71

(54) Oppfinnelsens benevnelse: Analogifremgangsmåte til fremstilling av forbindelser med anti-malaria-aktivitet.

(71)(73) Søker/Patenthaver: AB ASTRA,
Kvarnbergagatan 16,
S-151 85 Södertälje,
Sverige.

(72) Oppfinner: IBRAHIM MOHAMED NABIH,
Zamalek, Kairo, Egypt.

(74) Fullmektig: Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner: Ingen.

134295

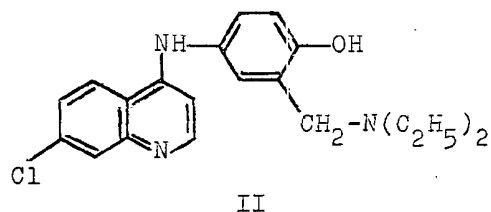
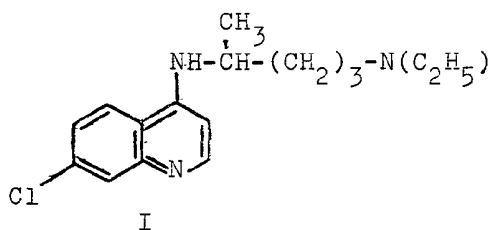
Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangs-
måte til fremstilling av nye forbindelser med anti-malaria-
aktivitet.

Over en milliard mennesker lever nå i områder hvor malaria har blitt utryddet eller hvor utryddelse pågår. Det er imidlertid langt igjen til en global utryddelse ettersom mesteparten av resten av jordens befolkning bor i områder hvor malaria fremdeles er endemisk eller epidemisk. En fullstendig beskyttelse av områder som er frie for malaria vil nødvendiggjøre en eliminering av sykdommen alle steder. De økonomiske tap som skyldes malaria er enorme. Det er få smittsomme sykdommer hos mennesker som har hatt en slik virkning på folks liv og eiendom. Malaria har vært ansett som en av de mest utbredte sykdom-

134295

mer hos mennesker, og det er anslått at den har innvirkning på over 200 millioner mennesker og forårsaker at omkring 2 millioner mennesker dør hvert år. Motstandsevnen til stammen *Plasmodium falciparum* mot vanlige effektive doser av de fleste anti-malarialegemidler har øket i Syd-Amerika og Sydøst-Asia. Dette er et alvorlig problem og utgjør en potensielt trussel i disse områder.

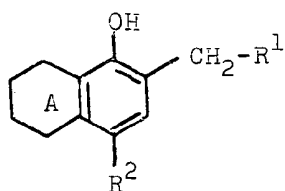
Legemidler av aminokinolintypen er kjent for deres aktivitet mot de erytrolytiske faser til malariaparasitten hos mennesker. Av disse er de mest benyttede "Chloroquine" (I) og "Amodiaquine" (II):



Disse har imidlertid ingen innvirkning på gametocytene av *falciparum*-stammen. Dessuten har de nevnte legemidler ingen innvirkning på de exo-erytrocytiske faser til parasitten og de vil således ikke hindre infeksjonstilbakefall.

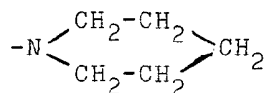
En annen gruppe forbindelser som kan få sin biologiske effektivitet som antagonister av vitamin K og har betydelig anti-malariaaktivitet, omfatter 2-alkyl-3-hydroksy-1,4-naftokinonderivater som tydeligvis virker ved at de inhiberer respirasjonen av plasmodia. Naftokinon-anti-malariaforbindelsene er vanligvis kraftige inhibitorer overfor respirasjonssystemet i parasitter.

En utvikling av nye forbindelser som strukturelt inkluderer systemer som er beslektet med naftokinoner ved siden av de nitrogenholdige heterocykliske forbindelser, kan således være nyttige som nye anti-malariaidder. Parasittens motstandsevne mot nitrogenholdige heterocykliske forbindelser skulle ikke innebære motstandsevne mot forbindelser av kinoidtypen siden begge typer forbindelser virker gjennom forskjellige mekanismer. Disse betraktninger har ledet til syntese av naftoliske forbindelser med den generelle formel:

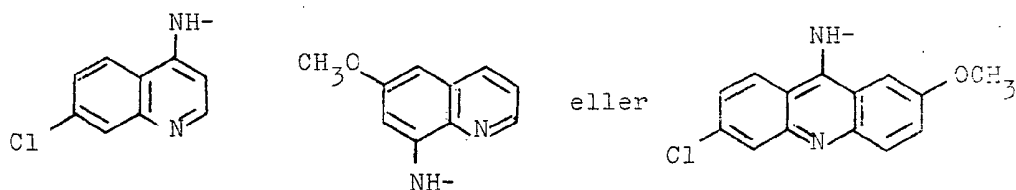


XII

hvor A betegner at seksringen enten er ureduisert, delvis redusert eller fullstendig redusert, og hvor R^1 er $-N(C_2H_5)_2$, eller



R^2 er

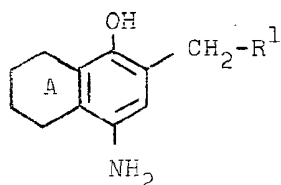


samt terapeutisk akseptable salter derav.

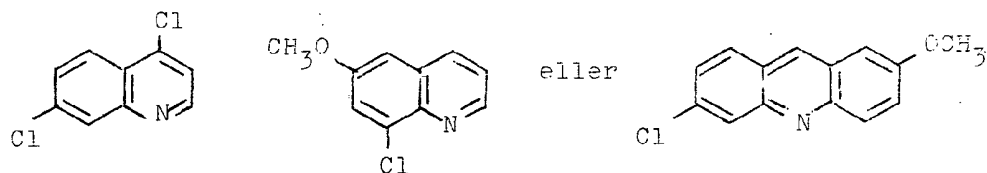
Disse ikke-toksiske salter inkluderer også salter av syrer slik som saltsyre, svovelsyre, fosforsyre og oksalsyre.

Ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilles de ovenfor angitte nye forbindelser med formel XII ved at

a) en forbindelse med formelen:



hvor A og R^1 har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en forbindelse med formelen:

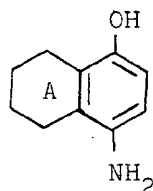


eller

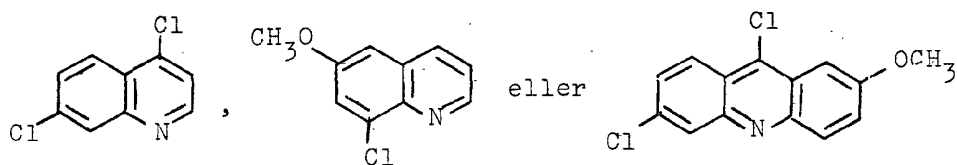
b) en forbindelse med formelen:

134295

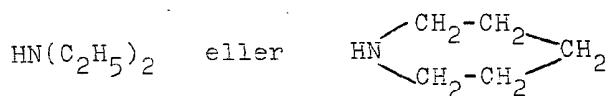
4



hvor A har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en forbindelse med formelen:

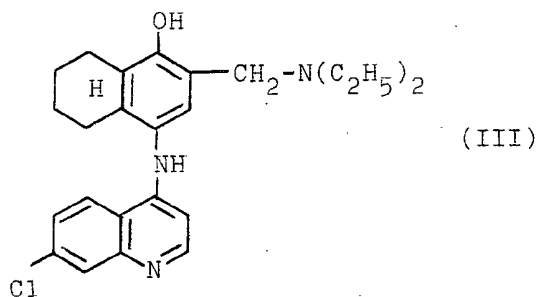


hvoretter den således erholdte forbindelse omsettes med en forbindelse med formelen:



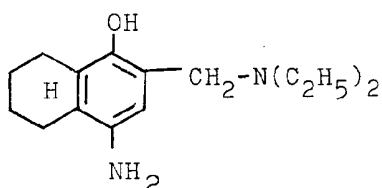
hvoretter den således erholdte forbindelse, om ønsket, overføres til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

En spesielt foretrukken forbindelse med formelen:

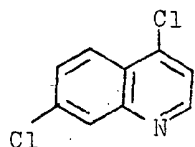


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, fremstilles ifølge oppfinnelsen ved at

a) en forbindelse med formelen

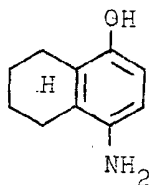


omsettes med en forbindelse med formelen:

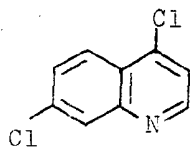


eller

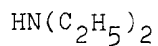
b) en forbindelse med formelen:



omsettes med en forbindelse med formelen:

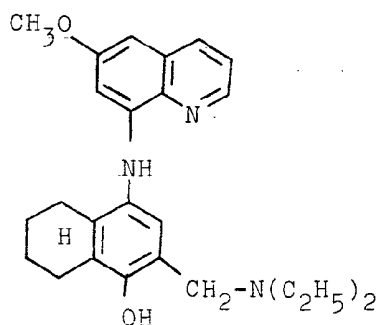


hvorefter den således erholdte forbindelse omsettes med en forbindelse med formelen:



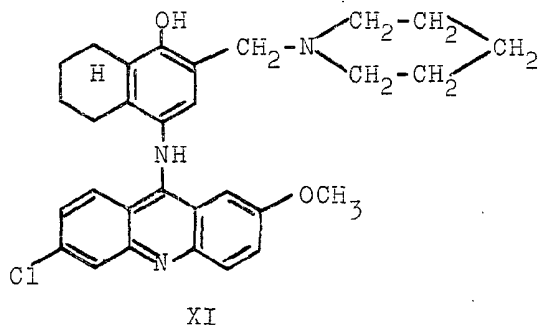
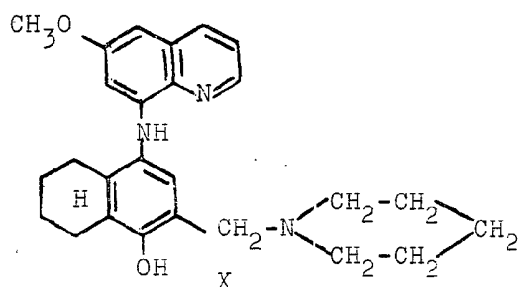
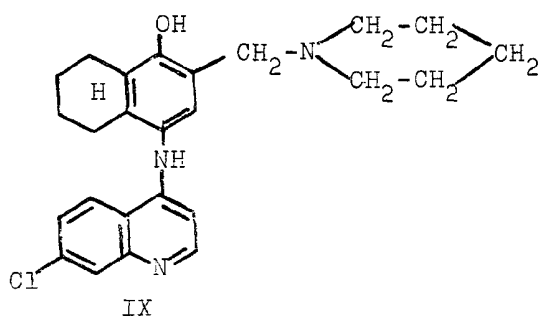
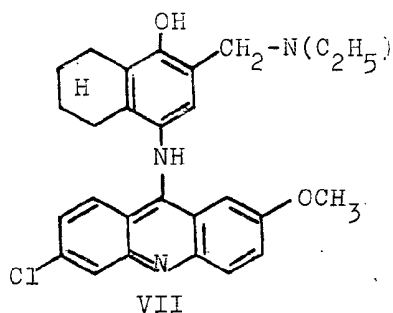
i formaldehyd i form av formalin eller paraformaldehyd, hvorefter den ifølge a) eller b) erholdte forbindelse, om ønsket, overføres til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Andre foretrukne forbindelser som fremstilles ifølge oppfinnelsen er:



(VI)

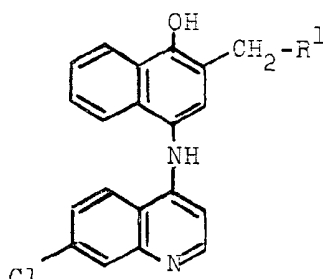
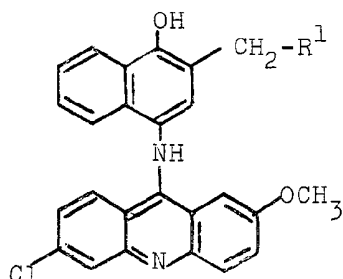
134295



Tilstedeværelsen av piperidinresten i forbindelsene IX, X og XI tilveiebringer en sterisk hindring omkring piperidin-nitrogen-atomet hvilket gir fordelen av lenger aktivitet for de aktuelle forbindelser.

Med hensyn til den naftoliske del i de fremstilte forbindelser så kan den reduserte ring 5, 6, 7, 8-tetrahydro-I-naftol foreligge i denne totalt reduserte tilstand eller den kan være delvis redusert til dihydro-formen eller den kan være ikke-reduisert og foreligge i aromatisk form. Eksempler på forbindelser hvor den naftoliske del er ikke-reduisert er forbindelsene:

134295



hvor R^1 har den ovenfor angitte betydning.

Følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen:

Eksempel 1

a) 2-dietylaminometyl-4-acetamino-5,6,7,8-tetrahydro-I-naftol

Fremstilling av utgangsmaterialet for fremstilling av forbindelse III. En blanding av 9.4 g (0.05 mol) 4-acetamino-5,6,7,8-tetrahydro-I-naftol, 4 g dietylamin og 1.6 g paraformaldehyd i 200 ml absolutt alkohol, ble tilbakeløpskokt i 12 timer. Etter avkjøling ble reaksjonsblandingen filtrert og filtratet fortynnet med vann. Det dannede bunnfall ble oppsamlet. Etter omkrystallisering fra alkohol smeltet det ved 157° - 159°C og ga et utbytte på 10.8 g.

Analyse: Beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: C 70.80, H 8.96, N 10.21.

Funnet: C 71.02, H 9.05, N 10.20.

b) 4-(7-klor-4-kinolylamino)-2-dietylaminometyl-5,6,7,8-tetrahydro-I-naftol (III)

En oppløsning av 2 g 2-dietylaminometyl-4-acetamino-5,6,7,8-tetrahydro-I-naftol og 50 ml konsentrert saltsyre i 200 ml absolutt etanol, ble tilbakeløpskokt i 12 timer. Deretter ble oppløsningsmidlet fradestillert og resten behandlet med ammoniumhydroksyd og deretter ekstrahert med eter. Det eteriske ekstrakt ble vasket med vann og tørket over magnesiumsulfat. Deretter ble eteren avdestillert for å gi aminet. Av det resterende amin ble 6 g blandet med 4 g 4,7-diklorkinolin og noen dråper konsentrert HCl i 50 ml absolutt etanol og tilbakeløpskokt i 12 timer. Deretter ble reaksjonsblandingen avkjølt og fortynnet med vann til det dobbelte volum og deretter hellt over en kald oppløsning av ammoniakk. Det dannede bunnfall ble oppsamlet og vasket med vann. Etter tørking veide bunnfallet 9.2 g (90 % utbytte) og besto av 4-(7-klor-4-kinolylamino)-2-dietylaminometyl-5,6,7,8-tetrahydro-I-naftyl (III), og smeltepunktet etter omkrystallisering var 215° - 217°C .

134295

Analyse: Beregnet for $C_{24}H_{28}N_3O$ Cl: C 70.32, H 6.83, N 10.27, Cl 8.66
 Funnet: C 70.28, H 7.12, N 10.16, Cl 8.55.

Eksempel 2

Den samme forbindelse III kan imidlertid også oppnåes på følgende måte:

En blanding av 6.5 g (0.04 mol) 4-amino-5,6,7,8-tetrahydro-I-naftol, 7.8 g (0.04 mol) 4,7-diklorkinolin og 4 ml konsentrert HCl, ble tilbakeløpskokt i 4 timer. Etter avkjøling ble det dannede 4-(7-klor-4-kinolyl) 5,6,7,8-tetrahydro-I-naftolhydroklorid oppsamlet. Etter omkrystallisering fra etanol smeltet forbindelsen ved over 300°C under dekomponering og veide 12 g.

Analyse: Beregnet for $C_{19}H_{18}N_2O$ HCl: C 62.45, H 5.02, N 7.76, Cl 19.64
 Funnet: C 62.44, H 5.01, N 7.64, Cl 19.58.

Av dette hydroklorid ble 7.2 g blandet med 2.4 ml dietylamin og 1.6 ml formalin (37 %) og det hele tilbakeløpskokt i 4 timer, hvorefter det ble oppnådd et hvitt bunnfall som ble oppvarmet med ammoniakk-oppløsning, filtrert og vasket med vann og tørket. Etter omkrystallisering ble 7.5 g av forbindelse III oppnådd, smeltepunkt $215^{\circ}\text{--}217^{\circ}\text{C}$, og denne forbindelse var identisk med den som ble oppnådd ovenfor, nemlig ved kondensering av 4,7-diklorkinolin og dietylaminometyl-4-amino-5,6,7,8-tetrahydro-I-naftol (uten smeltepunktsnedsettelse for blandingen av forbindelsen).

Eksempel 3 Fremstilling av 4-(6-klor-2-metoksy-9-akridylamino)-2-dietylaminometyl-5,6,7,8-tetrahydro-I-naftol(VII)hydroklorid

En blanding av 9.6 g 2-dietylaminometyl-4-amino-5,6,7,8-tetrahydro-I-naftol, 8.4 g 6,9-diklor-2-metoksyakridin i 600 ml absolutt etanol og noen få dråper konsentrert HCl, ble tilbakeløpskokt i 12 timer. Etter avkjøling ble det oppnådd et gult bunnfall som ble omkrystallisert fra etanol hvilket ga 13.2 g med et smeltepunkt på over 300°C (dekomp.).

Analyse:

Beregnet for $C_{29}H_{32}N_3O_2Cl$ HCl H_2O : C 64.01, H 6.49, N 7.72, Cl 13.03.
 Funnet: C 64.01, H 6.42, N 7.68, Cl 13.07.

Eksempel 4

a) 2-piperidinometyl-4-acetamino-5,6,7,8-tetrahydro-I-naftol

Fremstilling av utgangsforbindelsen for fremstilling av forbindelsen IV, 4-(7-klor-4-kinolylamino)-2-N-piperidinometyl-5,6,7,8-tetrahydro-I-naftol. En blanding av 9 g 4-acetamino-5,6,7,8-tetra-

hydro-I-naftol, 4 ml formalinoppløsning (37 %) i 150 ml absolutt alkohol, ble tilbakeløpskokt i 8 timer. Etter avkjøling ble denne blanding hellt over kaldt vann, og det dannede hvite bunnfall ble oppsamlet og tørket hvilket ga 16.6 g 2-piperidinometyl-4-acetamino-5,6,7,8-tetrahydro-I-naftol. Etter omkrystallisering fra etanol ga produktet et smeltepunkt på 166° - 167°C .

Analyse: Beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2$: C 71.51, H 8.69, N 9.27

Funnet: C 71.48, H 8.74, N 8.98.

b) 4-(7-klor-4-kinolylamino)-2-N-piperidinometyl-5,6,7,8-tetrahydro-I-naftol (IV)

En blanding av 9.8 g 4,7-diklorkinolin og 13 g 2-piperidinometyl-4-amino-5,6,7,8-tetrahydro-I-naftol (oppnådd ved sur hydrolyse av det ovenfor oppnådde acetaminoderivat), i 200 ml absolutt etanol og noen dråper konsentrert HCl, ble tilbakeløpskokt i 12 timer hvor-etter oppløsningsmidlet ble avdestillert og resten vasket med eter og omkrystallisert fra vandig metanol, hvilket ga 8.9 g av forbindelsen IV i form av hydrokloridet, smeltepunkt 233°C (dekomp.).

Analyse: Beregnet for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O Cl HCl H}_2\text{O}$: N 8.83, Cl 14.91

Funnet: N 8.84, Cl 14.92.

Eksempel 5 Fremstilling av 4-(6-klor-2-metoksy-9-akridylamino)-2-piperidinometyl-5,6,7,8-tetrahydro-I-naftol (VIII)

En blanding av 2.6 g 2-N-piperidinometyl-4-amino-5,6,7,8-tetrahydro-I-naftol (oppnådd som beskrevet ovenfor), 2.8 g 6,9-diklor-2-metoksyakridin i 40 ml absolutt etanol og noen dråper konsentrert HCl, ble tilbakeløpskokt i 12 timer, og etter avkjøling ble det oppnådd et surt bunnfall som ble omkrystallisert fra etanol og ga 2.5 g av forbindelsen i form av hydrokloridet, smeltepunkt over 300°C .

Analyse:

Beregnet for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl HCl H}_2\text{O}$: C 64.81, H 6.32, N 7.56, Cl 12.75

Funnet: C 64.80, H 6.35, N 7.49, Cl 12.75.

Eksempel 6

a) 2-dietylaminometyl-4-nitro-I-naftol

Fremstilling av utgangsforbindelsen 4-(7-klor-4-kinolylamino)-2-dietylaminometyl-I-naftol. En blanding av 2.4 g 4-nitro-I-naftol og 3 ml dietylamin i 50 ml absolutt alkohol ble grundig sammenrystet. Til denne blanding ble det tilsatt 4.8 ml formalinoppløsning (37 %) under rysting. Dette ga et gult bunnfall som ble oppsamlet og omkrystallisert fra etanol, hvilket igjen ga 13.2 g av produktet i form av orangefargede krystaller med et smeltepunkt på 158° - 160°C .

134295

Analyse: Beregnet for $C_{15}H_{18}N_2O_3$: C 65.67, H 6.62, N 10.22.

Funnet: C 65.64, H 6.54, N 10.19.

b) 4-(7-klor-4-kinolylamino)-2-dietylaminometyl-I-naftol (XII)

En blanding av 13.8 g dietylaminometyl-4-amino-I-naftol (oppnådd ved katalytisk reduksjon av den ovenfor angitte nitroforbindelse), 9.9 g 4,7-diklorkinolin i 500 ml absolutt etanol og 10 ml konsentrert HCl, ble tilbakesløpskokt i 10 timer. Etter avkjøling ble blandingen behandlet med natriumkarbonatopløsning (10 %). Det dannede bunnfall ble tørket og ga 14.5 g av produktet. Dette ble identifisert i form av sitt pikrat som ble omkrystallisert fra aceton og smeltet ved $235^{\circ} - 237^{\circ}C$.

Analyse: Beregnet for $C_{30}H_{27}N_6O_8Cl$: C 56.72, H 4.25, N 13.24.

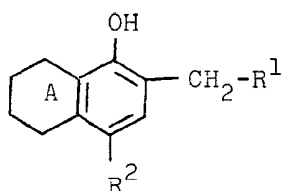
Funnet: C 56.28, H 4.28, N 13.36.

Biologisk test

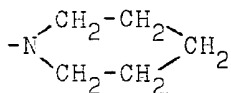
Grupper av mus med en gjennomsnittlig vekt på 20-22 g og som allerede var infisert med Plasmodium berghei, ble tre dager etter infeksjon administrert subkutant med doser på 25, 10 og 5 mg/kg legemsvekt av forbindelsen III suspendert eller delvis oppløst i vann eller sesamolje. Disse doseringer ble gitt daglig i 4 påhverandre følgende dager til de forskjellige grupper mus. Dette resulterte i at alle de behandlede grupper hvortil de forskjellige doseringer var gitt, ble kurert for infeksjonen. Det kunne ikke påvises noen parasitter hos de behandlede grupper etter kontinuerlig blodundersøkelse i 6 uker. Kontrollgrupper, som var ubehandlet, viste ved en parallell undersøkelse av deres blod stor infeksjon og dyrene i kontrollgruppen døde innen 7 - 9 dager. Forbindelse III viste også helbredende virkning når den ble administrert oralt. Forbindelse III viste dessuten en betydelig depot-virkning. Når den ble administrert subkutant to ganger til grupper av mus i doseringsmengder på 100 mg/kg legemsvekt og disse grupper ble inokulert med parasittbefengte celler som var sterkt infiserte, kunne det ikke påvises noen parasitter til tross for den meget sterke infeksjon. Infeksjonen utviklet seg imidlertid kraftig i kontrollgruppen som ikke var behandlet med forbindelse III. Dette betyr at forbindelse III utviser en helbredende og profylaktisk virkning mot malaria-infeksjon.

P a t e n t k r a v

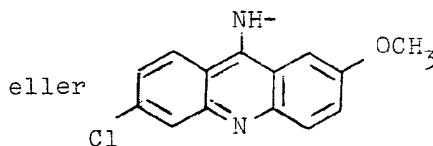
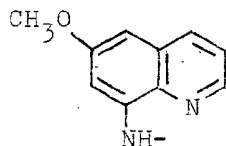
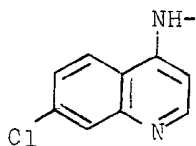
1. Analogifremgangsmåte til fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med den generelle formel:



hvor A betegner at seksringen enten er uredusert, delvis redusert eller helt redusert, R^1 betegner $-N(C_2H_5)_2$, eller

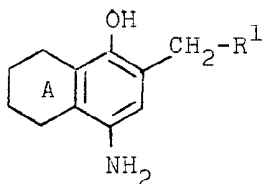


og R^2 betegner



samt farmasøytisk akseptable salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

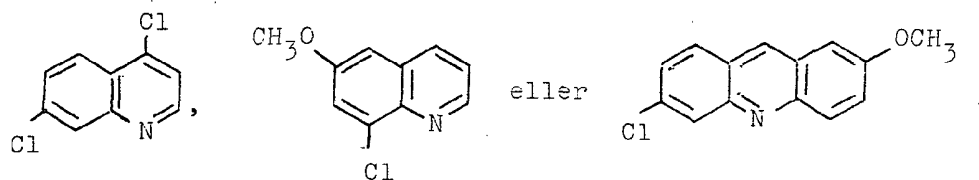
- a) en forbindelse med formelen:



hvor A og R^1 har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en forbindelse med formelen:

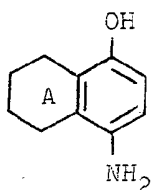
134295

12

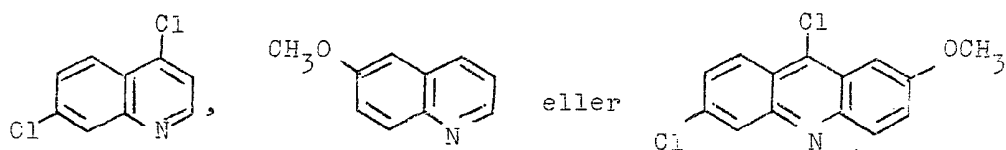


eller

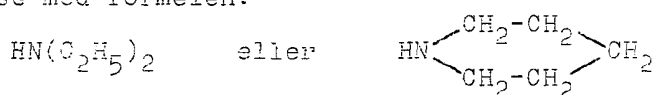
b) en forbindelse med formelen:



hvor A har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en forbindelse med formelen:

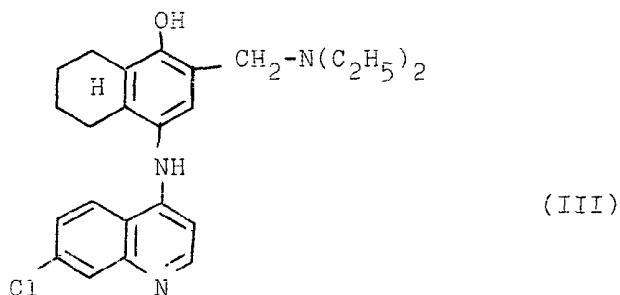


hvorefter den således erholdte forbindelse omsettes med en forbindelse med formelen:



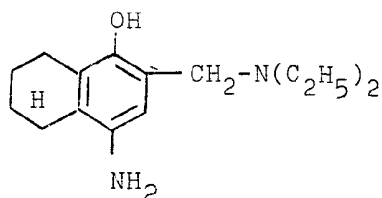
hvorefter den ifølge a) eller b) erholdte forbindelse om ønsket, overføres til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Analogifremgangsmåte ifølge krav 1 til fremstilling av en forbindelse med formelen:

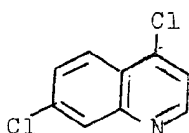


eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

a) en forbindelse med formelen:

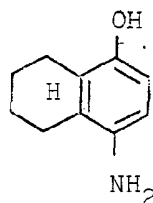


omsettes med en forbindelse med formelen:

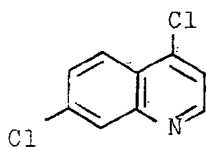


eller

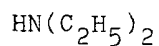
b) en forbindelse med formelen:



omsettes med en forbindelse med formelen:



hvorefter den således erholdte forbindelse omsettes med en forbindelse med formelen:



i formaldehyd i form af formalin eller paraformaldehyd, hvorefter den ifølge a) eller b) erholdte forbindelse, om ønsket, overføres til et farmasøytisk akseptabelt salt derav.