

222. Synthese von substituierten 1,2-Malonyl-1,2-dihydrocinnolinen (1,3-Dioxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrazolo [1,2-*a*] cinnolinen) mit antiinflammatorischen Eigenschaften

von F. Schatz¹⁾ und Th. Wagner-Jauregg²⁾

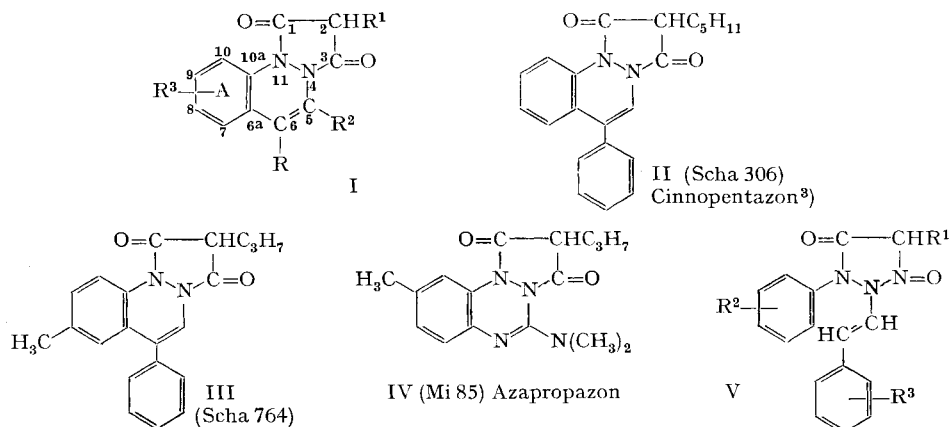
Forschungsabteilung der STEGFRIED AG., Zofingen

(19. IX. 68)

Summary. A new class of antiphlogistic substances is described. They are 4-phenyl-1,2-dihydrocinnolins diacylated in 1,2-position by alkylmalonic acids. The compound which pharmacologically has been investigated most thoroughly is cinnopentazon (II). Its synthesis and behaviour towards hydrolytic and oxidative agents are described. Some relations between the chemical structure of these series of substances and their antiinflammatory activity as well as their classification as antiphlogistics according to some model reactions are discussed.

Gelegentlich der Suche nach antiphlogistischen Verbindungen beschäftigten wir uns eingehender mit einer Gruppe von Substanzen der allgemeinen Formel I [1]. Gute antiinflammatorische Eigenschaften zeigten im Tierversuch vor allem die Substanzen II (Cinnopentazon; Scha 306) und III (Scha 764).

Das Ringskelett dieser Verbindungen unterscheidet sich von demjenigen der von uns hergestellten 1,2-Malonyl-1,2-dihydro-1,2,4-benzotriazine [2], z. B. Azapropazon (IV), durch die formelle Einführung der Gruppierung $\text{>C-C}_6\text{H}_5$ an Stelle von >N .



Die *Synthese* des Cinnopentazons erfolgte gemäss Reaktionsschema I. Zur Herstellung der anderen Cinnoline verwendeten wir die entsprechenden *o*-Aminobenzophenone, die nach SIMPSON *et al.* [3] oder Org. Synth. [4] bzw. nach STERNBACH *et al.*

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen an der IUPAC-Tagung vom 22.7.–26.7.1968 in Münster i. W.

²⁾ Prof. Dr. H. BROCKMANN, Göttingen, zum 65. Geburtstag gewidmet.

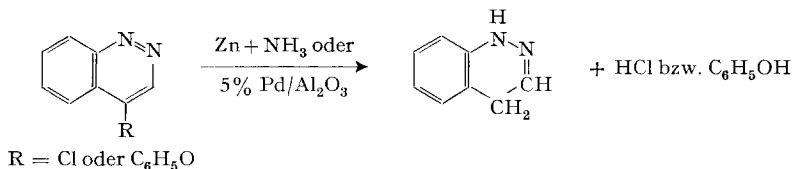
³⁾ Von der WORLD HEALTH ORGANISATION vorgeschlagene internationale abgekürzte Bezeichnung (generic name). Die Bezeichnung für die Registrierung in den Chem. Abstr. ist 1*H*-Pyrazolo[1,2-*a*]cinnoline-1,3[2*H*]-dione, 2-pentyl-6-phenyl-.

[5] hergestellt wurden. Aus dem daraus gewonnenen *o*-Amino-1, 1-diphenyläthylenen erhielt man durch Ringschluss mit salpetriger Säure die entsprechenden Cinnoline (im wesentlichen nach STOERMER & FINKE [6]).

Die Herstellung von unsubstituiertem Cinnolin und 4-Methylcinnolinen erfolgte ausgehend vom Anthranilsäure-methylester, analog der Methode von JACOBS *et al.* [7].

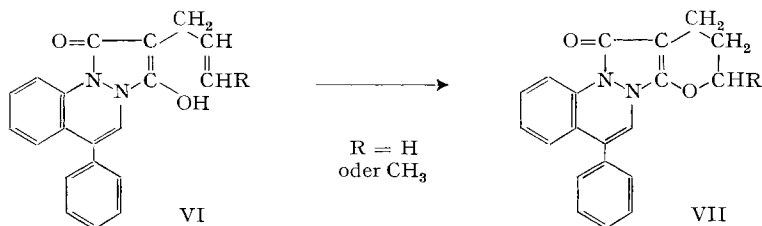
Das 4-Phenylcinnolin reduzierten wir zum 1,4-Dihydrocinnolin⁴⁾ nahezu quantitativ in Eisessig mit 5% Palladium auf Aluminiumoxid [9]. Wir konnten auf diesem Wege weitgehend die Bildung von Nebenhydrierungsprodukten, wie Skatolderivaten [10] bzw. 3-Phenylindolen [11] vermeiden. Die dünnschichtchromatographische Prüfung unserer 1,4-Dihydrocinnoline zeigte ihre Einheitlichkeit (Laufmittel: Dioxan-Chloroform 10:20 Vol., Chloroform-Äthanol 80:70 Vol. oder Essigester; Anfärbung mit Jod).

Die Rf-Werte der Dihydrocinnoline auf Platten mit 0,3 mm Schichtstärke liegen bei 0,76. Die Reduktion der an C-4 alkylierten oder arylierten Cinnoline zu den entsprechenden Dihydrocinnolinen erfolgte im allgemeinen ohne Schwierigkeit. Befindet sich aber am C-4-Atom Halogen oder Sauerstoff, dann tritt bei der Reduktion sowohl mit 5-proz. Palladium-Aluminiumoxid wie auch mit Zink und Ammoniak eine Ablösung dieser Substituenten ein, wobei aus 4-Chlorcinnolin und 4-Phenoxycinnolin unter Abspaltung von Chlorwasserstoff bzw. Phenol das sehr instabile 1,4-Dihydrocinnolin entsteht.



Zur Überführung in Verbindungen der Struktur I wurden die 4-Phenyl-1,4-dihydrocinnoline⁴⁾ entweder mit substituierten Malonylchloriden in Benzol unter Zusatz von Trimethylamin oder mit substituierten Malonsäureestern und Natriumalkoholat in siedendem Xylol umgesetzt. Letzteres Verfahren («Estermethode») ergab die Endprodukte, wie z. B. das Cinnopentazon (II), mit einer Ausbeute bis zu 80%.

Beim Umsatz von Crotyl- und Allyl-malonsäureester mit 4-Phenyl-dihydrocinnolin erhielten wir nicht das erwartete VI, sondern in Lauge unlösliche Produkte. Es dürfte dies auf Cyclisierung unter Bildung eines Pyran-Ringes (VII) zurückzuführen sein.



⁴⁾ Dem dihydrierten 4-Phenylcinnolin wird auf Grund des NMR.-Spektrums die 1,4-Dihydro-(Hydrozon-)Struktur zugeschrieben; bei der Acylierung reagiert es in der tautomeren 1,2-Dihydro-(Hydrazin-)Form [8] (vgl. die beiden Strukturformeln im Reaktionsschema I, links und Mitte unten).

Unter den zahlreichen von uns dargestellten 1,2-Alkylmalonyl-4-phenyl-1,2-dihydrocinnolinen (Tab. 1, 2 und 3) erschien uns das Cinnopentazon (Scha 306) pharmakologisch am interessantesten. Im Reaktionsschema II sind einige Umsetzungen dieser Substanz angegeben, die im folgenden kurz erläutert werden.

Alkalisches Wasserstoffsuperoxid (Reaktion a) bewirkt vorwiegend eine oxydativ hydrolytische Aufspaltung der Molekel unter Bildung von 4-Phenylcinnolin (C) und Hydroxy-pentyl-malonsäure (B). In geringer Menge entsteht daneben eine Substanz A vom Smp. 118°, die gemäss Elementaranalyse als sauerstoffhaltiges Oxydationsprodukt des Scha 306 (Smp. 123°) bzw. seiner Dihydroverbindung angesehen werden kann. Die Molekulargewichtsbestimmung ergab fast das Doppelte des erwarteten Wertes, so dass mit einer Dimerisierung der Molekel, vielleicht über eine O-Brücke, gerechnet werden muss (s. exper. Teil).

5,6-Dihydrocinnopentazon (D), 4-Phenylcinnolin-N-Oxid (F) und 2-Methylcinnopentazon (G) (Reaktionen b, d und e) entstanden in nahezu quantitativer Ausbeute. Das N-Oxid F vom Smp. 132–133° wurde zum Vergleich auch aus 4-Phenylcinnolin in Eisessig mit 30-proz. Wasserstoffperoxid hergestellt. An welchem der beiden N-Atome der Sauerstoff sitzt, ist unbekannt.

Übereinstimmend mit Literaturangaben über Phenylbutazon [14] stellten wir fest, dass Scha 306 durch LiAlH_4 in Äther, Dioxan oder Tetrahydrofuran nicht hydriert wird.

Bei der Umsetzung von Scha 306 mit Natronlauge und Natriumhypochlorit (Reaktion c) entstanden Chlorcinnopentazon (E) und 4-Phenylcinnolin (C) mit 21 und 26% Ausbeute bei fast völligem Verbrauch des Ausgangsproduktes.

Gegenüber 2N Natronlauge, Ameisensäure, verd. Essigsäure, Eisessig, 2N Salzsäure und konz. Salzsäure verhielt sich Cinnopentazon in der Kälte wie in der Wärme

Reaktionsschema I Synthese von Cinnopentazon

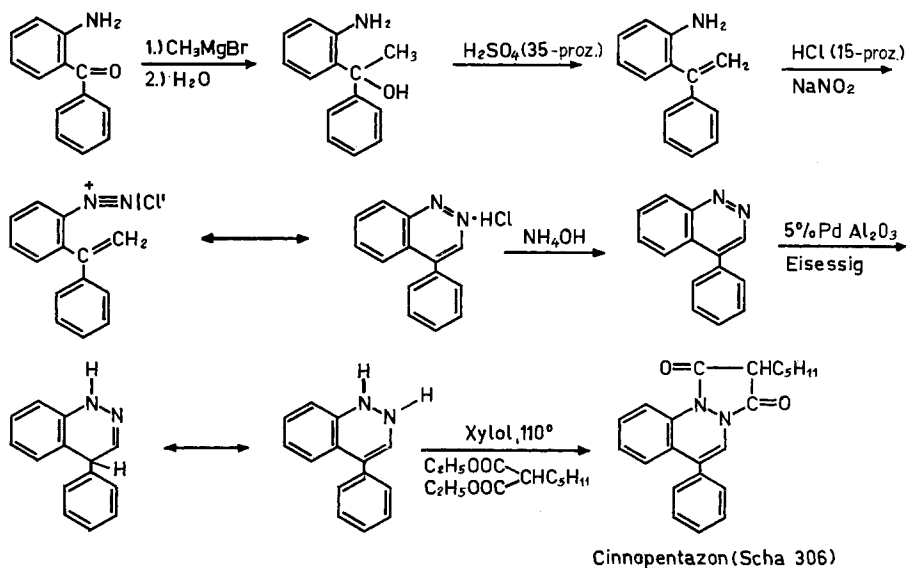
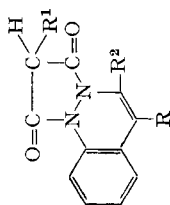


Tabelle 1. Cinnopentazone der allgemeinen Formel:



| Subst.- Nr. Scha | R | R ¹ | R ² | Smp. °C/Kr ^{a)} | Berechnet % | | Gefunden % | | |
|------------------------|---|---|-----------------|--------------------------|-------------|------|------------|------|------|
| | | | | | C | H | C | H | N |
| 87 | C ₆ H ₅ ⁻ | <i>n</i> -C ₄ H ₉ ⁻ | H | 160-161/A | 75,85 | 6,07 | 75,78 | 6,14 | |
| 119 | C ₆ H ₅ ⁻ | <i>i</i> -C ₃ H ₇ ⁻ | H | 103/A | 75,43 | 5,71 | 75,62 | 5,73 | 8,95 |
| 123 | C ₆ H ₅ ⁻ | CH ₃ (CH ₂) ₂ (CH ₃)CH ⁻ | H | Sdp. 190° (0,1 Torr; Öl) | 76,24 | 6,41 | 76,52 | 6,62 | 7,85 |
| 139 | C ₆ H ₅ ⁻ | <i>n</i> -C ₃ H ₇ ⁻ | H | 164-166/A | 75,44 | 5,71 | 75,40 | 5,96 | 8,86 |
| 145 | C ₆ H ₅ ⁻ | C ₂ H ₅ ⁻ | H | 146-148/A | 75,00 | 5,30 | 75,00 | 5,48 | 8,98 |
| 159 | C ₆ H ₅ ⁻ | <i>n</i> -C ₃ H ₇ ⁻ | CH ₃ | 133-135/A | 75,87 | 6,07 | 75,65 | 6,11 | 8,61 |
| 170 | <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ ⁻ | <i>n</i> -C ₃ H ₇ ⁻ | H | 162-163/AAc | 75,87 | 6,07 | 75,53 | 5,78 | |
| 173 | C ₆ H ₅ ⁻ | <i>n</i> -C ₃ H ₇ ⁻ | CH ₃ | 135-136/A | 76,26 | 6,40 | 76,27 | 6,59 | 8,21 |
| 178 | CH ₃ ⁻ | C ₆ H ₅ ⁻ | H | 212-213/AW | 74,46 | 4,86 | 74,23 | 4,65 | |
| 189 | <i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ ⁻ | <i>n</i> -C ₃ H ₇ ⁻ | H | 149-155/I | 72,40 | 5,79 | 72,40 | 5,98 | 7,86 |
| 197 | <i>p</i> -CH ₃ OC ₆ H ₄ ⁻ | C ₂ H ₅ ⁻ | H | 158/A | 71,82 | 5,43 | 71,98 | 5,45 | 8,29 |
| 200 | C ₂ H ₅ ⁻ | C ₆ H ₅ ⁻ | CH ₃ | 208/A | 75,45 | 5,70 | 75,34 | 5,87 | |
| 237 | CH ₃ ⁻ | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ ⁻ | H | 264/DMF | 66,56 | 4,03 | 66,87 | 3,93 | 8,64 |

| | | | | | | | | | | |
|--------|---------------------------|-------------------------------|---|----------------------|-------|------|-------|-------|------|-------|
| 250 | H | C_6H_5- | H | $\approx 200/E$ | 73,90 | 4,38 | 10,14 | 73,95 | 4,42 | 10,09 |
| 256 | $C_6H_5-CH_2 \cdot CH_2-$ | C_6H_5- | H | 137-138/Ac | 75,87 | 6,06 | 8,44 | 76,03 | 6,10 | 8,55 |
| 261 | CH_3- | C_6H_5- | H | 144/A | 72,32 | 6,43 | 9,92 | 72,35 | 6,37 | 10,09 |
| 271 | C_6H_5- | cyclo- C_6H_9- | H | 100-107/P | 76,73 | 5,85 | 8,13 | 76,67 | 6,07 | 8,17 |
| 284 | CH_3 | cyclo- C_6H_9- | H | 130,5/A | 71,10 | 6,71 | 10,36 | 70,98 | 6,79 | 10,44 |
| 287 | $p-CH_3 \cdot C_6H_4-$ | $n-C_4H_9-$ | H | 142-143/A | 76,26 | 6,40 | 8,09 | 76,10 | 6,49 | 8,22 |
| 300 | $p-CH_3 \cdot C_6H_4-$ | $n-C_4H_9-$ | H | Sdp. 220° (0,6 Torr) | 76,63 | 6,71 | 7,77 | 76,98 | 6,88 | 7,70 |
| 306 | C_6H_5- | $CH_3(CH_2)_2(CH_3)CH-$ | H | 124-126/A | 76,28 | 6,40 | 8,09 | 76,22 | 6,51 | 8,19 |
| 310 | $p-CH_3OC_6H_4-$ | $n-C_8H_{11}-$ | H | 148-149/A | 72,91 | 6,12 | 7,73 | 73,05 | 6,29 | 7,82 |
| 322 | $p-CH_3 \cdot C_6H_4-$ | $n-C_4H_9-$ | H | 135-136/A | 76,65 | 6,72 | 7,77 | 76,59 | 6,87 | 7,75 |
| 339 | C_6H_5- | $n-C_5H_{11}-$ | H | 264-268/AD | 73,90 | 4,38 | 10,14 | 73,96 | 4,44 | 10,03 |
| 352 | C_6H_5- | H | H | 251/Ee | 72,82 | 5,24 | 8,09 | 72,77 | 5,23 | 8,18 |
| 376 | $p-HO \cdot C_6H_4-$ | $C_3H_7 \cdot CO-$ | H | 110-115/THF | 72,91 | 6,12 | 7,73 | 72,76 | 6,25 | 7,89 |
| 389 | $p-HO \cdot C_6H_4-$ | $n-C_8H_{11}-$ | H | 80-120/P | 72,39 | 5,79 | 8,04 | 72,25 | 5,64 | 8,18 |
| 395 | C_6H_5- | $n-C_4H_9-$ | H | 102/A | 76,63 | 6,72 | 7,77 | 76,93 | 6,89 | 7,93 |
| 433 | C_6H_5- | $n-C_8H_{13}-$ | H | 161-163/Ee | 72,81 | 4,89 | 6,79 | 72,54 | 5,27 | 6,90 |
| 451 b) | C_6H_5- | $C_6H_5-S-CH_2-CH_2-$ | H | 160-162/A | 69,13 | 4,70 | 7,68 | 69,49 | 4,89 | 7,59 |
| 459 b) | C_6H_5- | $CH_3 \cdot CCl=CH-CH_2-$ | H | 175-185/DW | 72,79 | 5,23 | 8,12 | 72,23 | 5,31 | 8,02 |
| 519 | C_6H_5- | $CH_3 \cdot COCH_2 \cdot CH-$ | H | 134/A | 72,91 | 6,11 | 7,73 | 73,08 | 5,93 | 7,95 |
| 544 | C_6H_5- | $CH_3CHOCH_3 \cdot CH_2CH_2-$ | H | 128-129/A | 77,12 | 6,30 | 7,88 | 77,08 | 6,19 | 7,82 |
| 754 | $2-CH_3, 5-CH_3-C_6H_3-$ | cyclo- $C_6H_{11}-$ | H | 154-155/A | 76,28 | 6,40 | 8,09 | 76,16 | 6,64 | 8,15 |
| 924 | C_6H_5- | $n-C_3H_7-$ | H | 149-152/A | 75,88 | 6,06 | 8,42 | 75,76 | 5,99 | 8,21 |
| | | $i-C_4H_9-$ | H | | | | | | | |

a) Kristallisation aus:

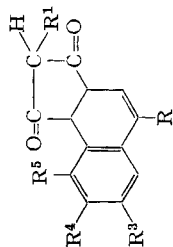
A = Äthanol
 AAc = Äthanol/Aceton
 Ac = Aceton
 AD = Äthanol/Diox.

AW = Äthanol/H₂O
 DMF = Dimethylformamid
 DW = Dioxan/H₂O
 E = Eisessig

Ee = Essigester
 I_p = Isopropanol
 THF = Tetrahydrofuran

b) Der zur Herstellung erforderliche 3-Chlorbuten-(2)-malonsäure-diäthylester wurde nach [12] dargestellt.

Tabelle 2. Cinnopentazone der allgemeinen Formel:

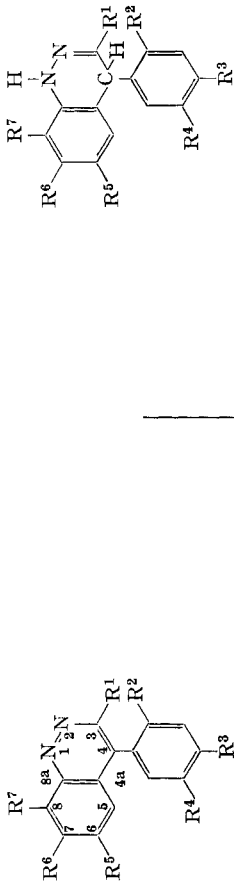


| Subst.- Nr. Scha | R | R ¹ | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | Smp. °C/ Kr ^{b)} | Berechnet % | | Gefunden % | | |
|------------------------|--|---|-----------------|-----------------|--------------------|------------------------------|-------------|------|------------|------|------|
| | | | | | | | C | H | C | H | N |
| 330 | C ₆ H ₅ - | <i>n</i> -C ₄ H ₉ - | Cl | H | H | 143-144/A | 68,77 | 5,22 | 68,74 | 5,22 | 7,84 |
| 355 | <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ - | <i>n</i> -C ₄ H ₉ - | Cl | H | H | 156/I | 69,38 | 5,56 | 69,23 | 5,85 | 7,26 |
| 392 | <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ - | <i>n</i> -C ₃ H ₇ - | Cl | H | H | 164-165/A | 69,95 | 5,87 | 69,85 | 5,93 | 7,27 |
| 443 | C ₆ H ₅ - | <i>n</i> -C ₄ H ₉ - | CH ₃ | H | H | 137-138/A | 76,28 | 6,40 | 76,49 | 6,74 | 8,15 |
| 469 | C ₆ H ₅ - | <i>n</i> -C ₃ H ₇ - | CH ₃ | H | CH ₃ | 120/A | 76,28 | 6,40 | 76,15 | 6,42 | 8,11 |
| 486 | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ - | <i>n</i> -C ₃ H ₇ - | CH ₃ | H | H | 163/A | 69,38 | 5,56 | 69,16 | 5,63 | 7,53 |
| 508 | C ₆ H ₅ - | <i>i</i> -C ₃ H ₇ - | CH ₃ | H | H | 157/A | 75,85 | 6,07 | 75,79 | 6,20 | 8,47 |
| 541 | C ₆ H ₅ - | <i>n</i> -C ₄ H ₉ - | Cl | H | CH ₃ | 143,5/A | 69,37 | 5,57 | 69,42 | 5,68 | 7,41 |
| 641 | C ₆ H ₅ - | <i>n</i> -C ₃ H ₇ - | H | H | CH ₃ O- | 141/A | 72,40 | 5,78 | 72,32 | 5,91 | 8,05 |
| 745 ^{a)} | C ₆ H ₅ - | <i>n</i> -C ₃ H ₇ - | H | CH ₃ | CH ₃ | 173-174/I | 76,26 | 6,40 | 76,45 | 6,48 | 8,03 |
| 764 | C ₆ H ₅ - | <i>n</i> -C ₃ H ₇ - | CH ₃ | H | H | 147,5/A | 75,88 | 6,06 | 75,98 | 6,08 | 8,56 |
| 791 | C ₆ H ₅ - | <i>n</i> -C ₃ H ₇ - | CH ₃ | H | H | 126-128/A | 76,63 | 6,71 | 76,54 | 6,78 | 7,92 |

a) Das als Ausgangsprodukt verwendete 4,5-Dimethyl-2-amino-benzophenon wurde in Analogie zu Angaben von KRÄNZLEIN [13] hergestellt.

b) Kristallisationsmittel: A = Athanol; I = Isopropanol

Tabelle 3. Substituierte 4-Phenylcinnoline und ihre Dihydroverbindungen



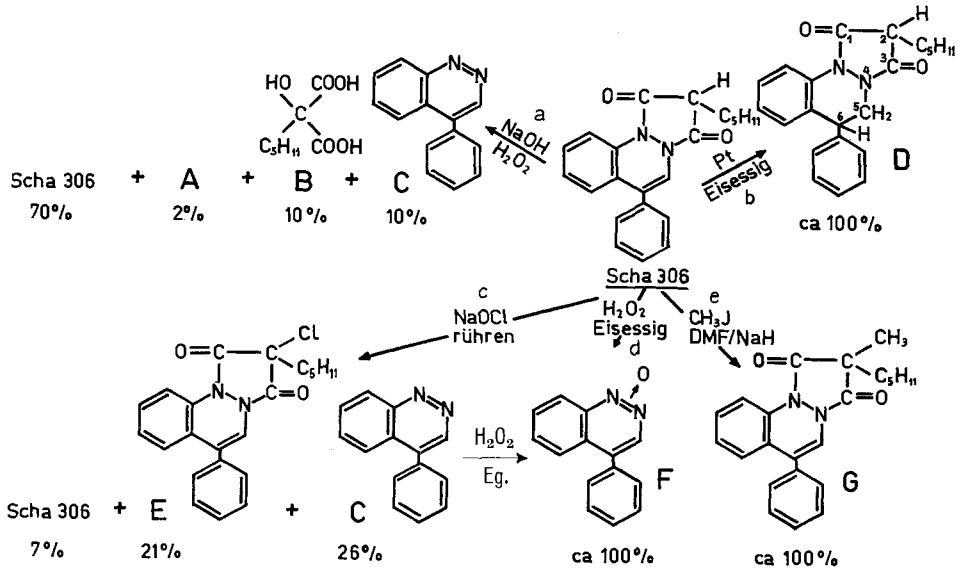
| R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | R ⁶ | R ⁷ | Smp. °C | Berechnet % | | | Gefunden % | | | Smp. °C/ Kr ^{a)} | Berechnet % | | | Gefunden % | | |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------|-------------|------|-------|------------|------|-------|------------------------------|-------------|------|-------|------------|------|-------|
| | | | | | | | | C | H | N | C | H | N | | C | H | N | C | H | N |
| CH ₃ | H | H | H | H | H | H | 135-136/P | - | - | - | - | - | - | 134-135/ AW | 81,04 | 6,36 | - | 80,80 | 6,22 | - |
| H | H | H | H | CH ₃ | H | H | 125/P | - | - | - | - | - | - | 132/AW | 81,05 | 6,35 | 12,60 | 81,13 | 6,40 | 12,63 |
| H | H | H | H | CH ₃ | CH ₃ | H | 82/B | 82,08 | 6,03 | 11,97 | 81,79 | 6,19 | 11,88 | 154/C | 81,42 | 6,83 | 11,87 | 81,46 | 6,90 | 11,78 |
| H | H | H | H | CH ₃ | H | CH ₃ | Öl | - | - | - | - | - | - | 86/AW | 81,30 | 6,88 | 11,82 | 81,13 | 6,97 | 11,62 |
| H | CH ₃ | H | CH ₃ | H | H | H | Öl | - | - | - | - | - | - | 129/C | 81,30 | 6,88 | 11,82 | 80,98 | 7,06 | 12,20 |
| H | H | Cl | H | CH ₃ | H | H | 116/AW | 70,73 | 4,36 | - | 70,76 | 4,66 | - | 159/P | 70,17 | 5,11 | 10,91 | 70,03 | 5,27 | 10,72 |
| H | H | H | H | Cl | H | CH ₃ | 85/P | 70,85 | 4,35 | 11,02 | 70,82 | 4,53 | 11,25 | 152/AW | 70,18 | 5,13 | 10,91 | 70,15 | 5,13 | 11,05 |
| H | H | H | H | Cl | H | H | 139/AW | 69,86 | 3,77 | 11,64 | 69,72 | 3,84 | 11,60 | 130/AW | 69,27 | 4,57 | - | 69,26 | 4,65 | - |
| H | H | CH ₃ | H | Cl | H | H | 143/A | 70,73 | 4,34 | 11,01 | 70,97 | 4,51 | 11,15 | 122-123/P | 70,18 | 5,11 | 10,91 | 70,36 | 5,18 | 10,89 |

a) Kristallisiert aus: A = Äthanol; AW = Äthanol/H₂O; B = Benzol; C = Cyclohexan; P = Petroläther

völlig stabil. Demnach ist Cinnopentazon hydrolysebeständiger als Phenylbutazon und Azapropazon [15].

Die meisten Vertreter der Cinnopentazon-Reihe lösen sich leicht beim Erwärmen in 0,02N Natronlauge, beim Scha 306 muss 0,1N NaOH angewandt werden. Die Wasserlöslichkeit der Natriumsalze hängt von der Grösse des Alkylrestes am C-2 ab und beträgt durchschnittlich 3%. Die Natriumsalze der Äthylderivate sind bis zu 10%, die der Hexylderivate fast nicht mehr in Wasser löslich.

Reaktionsschema II Einige Reaktionen des Cinnopentazons (Scha 306)



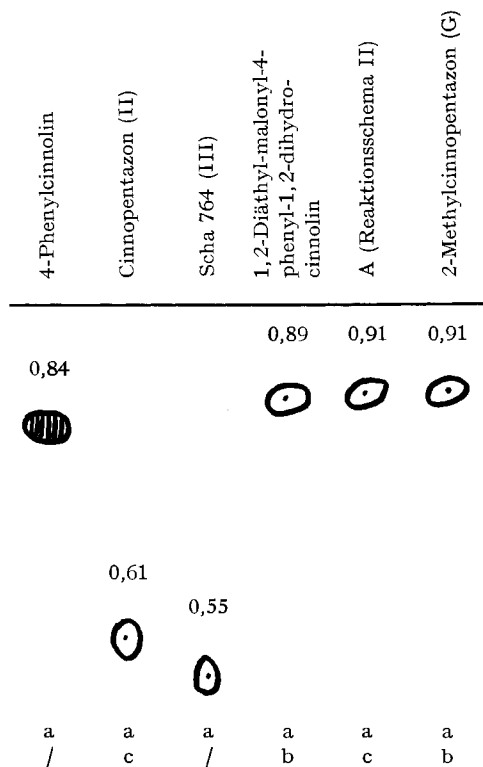
Von Interesse erscheint uns noch die Tatsache, dass am C-2 disubstituierte Cinnopentazone auf Grund ihrer besseren Löslichkeit in apolaren Lösungsmitteln bei der *Chromatographie* einen viel höheren R_f-Wert aufweisen als die entsprechenden monosubstituierten Vertreter. Abgesehen von der Löslichkeit bzw. Unlöslichkeit in Alkali kann so zwischen an C-2 monosubstituierten bzw. disubstituierten Verbindungen unterschieden werden (Fig. 1).

In den Figuren 2 und 3 sind die *Infrarot-Spektren* von vier 1,2-Malonyl-4-phenyl-1,2-dihydrocinnolininen wiedergegeben. Übereinstimmend mit der Literatur [16] fanden wir die beiden charakteristischen Banden für den Dioxopyrazolidinring zwischen 5,7 μ und 5,9 μ (1755 und 1670 cm^{-1}) sowie 7,6 und 7,7 μ (1300 und 1285 cm^{-1}). Auf die konjugierte Doppelbindung des Cinnolinringes zwischen C-5 und C-6 weist die Bande bei 6,1 μ (1645–1634 cm^{-1}) hin, die gegenüber der normalen C=C-Doppelbindungsbande von 1620 cm^{-1} etwas verschoben ist. Die Bande bei 6,2 bis 6,3 μ (1590 bis 1600 cm^{-1}) kann als zwar schwache, aber typische Cinnolin-Absorptionsbande angesehen werden [8].

In *Tabelle 1* und *2* sind die von uns hergestellten und pharmakologisch untersuchten *Cinnopentazon-Derivate* zusammengestellt. *Tabelle 3* enthält die in der Literatur

bisher nicht beschriebenen, von uns als Zwischenprodukte verwendeten *Cinnoline* und ihre *Hydrierungsprodukte*.

Auf Grund der vergleichenden pharmakologischen Prüfung am Kaolin-, Aerosil- und Carrageenan-Rattenpfotenödem [17] lassen sich folgende *Zusammenhänge* zwi-





Fleckenfarbe nach Joddampf-Behandlung:  rotbraun,  gelbbraun
 Fleckenfarbe im Fluoreszenzlicht: a: 254 nm normal dunkelgrau, b: 350 nm stark hellgelb, c: 350 nm schwach hellgelb

Fig. 1. *Dünnschichtchromatogramm einiger Cinnopentazon-Derivate und des Grundkörpers 4-Phenylcinnolin*

Laufmittel: $\text{CHCl}_3/\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ 80:70 (Vol); 0,3 mm/MERCK GF-254

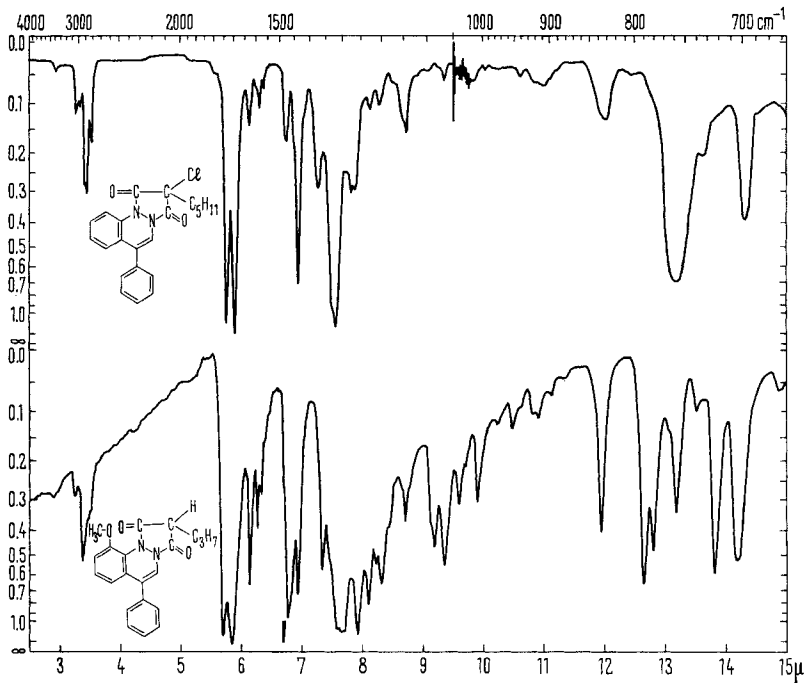


Fig. 2. IR.-Spektren von 1,2-[Chlor-(n-pentyl)-malonyl]-4-phenyl-1,2-dihydrocinnolin und 1,2-(n-Propylmalonyl)-8-methoxy-4-phenyl-1,2-dihydrocinnolin

sehen chemischer Konstitution und antiinflammatorischer Wirkung ableiten (vgl. Strukturformel I):

C-2 muss ein enolisierbares H-Atom tragen.

R¹ soll Propyl, Butyl oder Pentyl sein; letzteres ergab in manchen, Hexyl in allen Fällen Unwirksamkeit.

R² soll H sein.

R soll Phenyl oder *p*-Tolyl sein.

Zwischen C-5 und C-6 muss die mit dem Phenylkern in Konjugation stehende Doppelbindung vorhanden sein.

Ring A soll nur einen Substituenten tragen.

An C-8 ist Methyl als Substituent wirksamkeitsfördernd.

Ergänzend sei erwähnt, dass die formell durch Ringspaltung zwischen C-6 und C-6a resultierenden Produkte V antiphlogistisch gut wirksam sind. Hydrierung der C5=C6-Doppelbindung hebt auch hier die Wirksamkeit auf. Das wesentliche Grundskelett der antiphlogistisch wirksamen Cinnopentazone scheint demnach das durch einen Alkylmalonylrest N,N'-diacylierte N-Phenyl-N'-styryl-hydrazin (V) zu sein.

Im COLLIER-Test (Antibradykinin-Wirkung am Bronchospasmus des Meerschweinchens) stehen Cinnopentazon und Scha 87 neben Meclofenaminsäure bezüglich Aktivität an der Spitze aller bisher geprüften Antiphlogistica [18]. Auch auf Grund der relativ starken Hemmung des Wachstums von *Lactobacillus casei* und EHRlich-Ascitestumorzellen nehmen Cinnopentazon und Derivate davon neben den Fenamaten eine Sonderstellung unter den Antiphlogistica ein [19]. Das gleiche

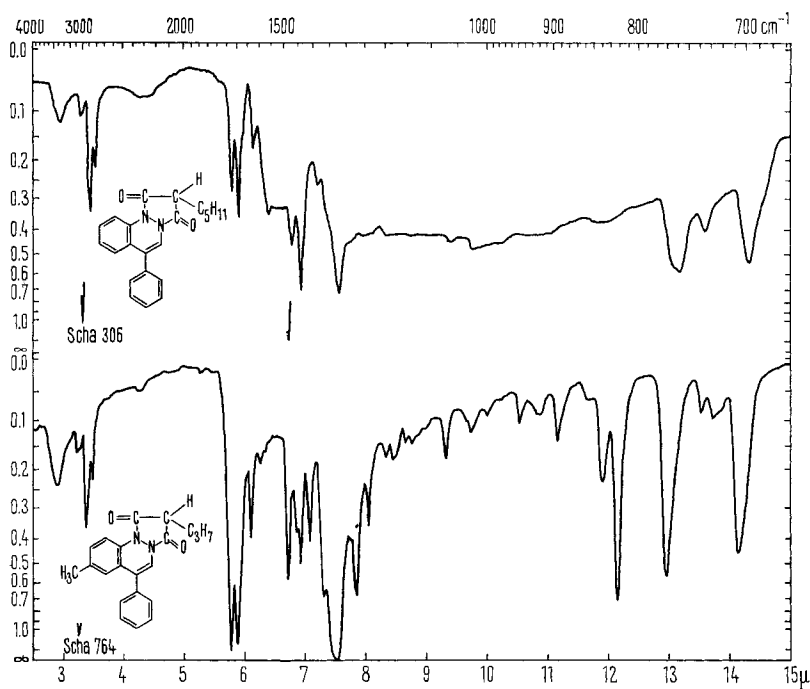


Fig. 3. IR.-Spektren von 1,2-(*n*-Pentylmalonyl)-4-phenyl-1,2-dihydrocinnolin und 1,2-(*n*-Propylmalonyl)-6-methyl-4-phenyl-1,2-dihydrocinnolin

gilt ferner für die Beschleunigung der durch Erwärmen hervorgerufenen Trübung von Plasmaproteinen (MIZUSHIMA-Test) [20]. Es erscheint denkbar, dass die Wirkung der neuen in vorliegender Arbeit beschriebenen Substanzklasse wenigstens teilweise auf einer Hemmung von lysosomalen Enzymen oder einer Abschwächung bzw. Inaktivierung von Auto-Immunkörpern beruhen könnte, die für das entzündliche Geschehen möglicherweise von Bedeutung sind.

Experimentelles. – A) *Allgemeines.* Alle Smp. wurden am KOFLER-Heizmikroskop bestimmt. Dünnschichtchromatographie: Kieselgel-Platten F₂₅₄; 0,3 mm Schichtdicke. Laufmittel: Chloroform/Äthanol 80:70 (Vol.). Anfärbung: Jod-Dampf. Dickschichtplatten: MERCK PSC-F₂₅₄ 20 × 20 Fertigplatten; Laufmittel: Essigester. Säulenchromatographie: MERCK-Aluminiumoxid aktiv, neutral, Aktivitätsstufe 1.

B) *Präparativer Teil:* Noch nicht in der Literatur beschriebene Cinnoline und Dihydrocinnoline (Tab. 3) sowie deren 1,2-Alkylmalonylderivate (Tab. 1 und 2) stellten wir auf dem einleitend kurz skizzierten Wege dar. Es folgen zwei detaillierte Beispiele.

4-Phenyl-1,4-dihydrocinnolin. 103,3 g (0,5 Mol) 4-Phenylcinnolin, in 680 ml Eisessig gelöst, hydriert man in Anwesenheit von 15 g Palladium auf aktiviertem Aluminiumoxid oder 10 g Palladium auf Kohle (10-proz.). In 2,5 Std. werden 12,5 l Wasserstoff aufgenommen. Es wird filtriert und der Eisessig im Vakuum unter schwachem Erwärmen auf dem Wasserbad abdestilliert. Das verbleibende Öl erstarrt und wird aus wenig Äthanol/Wasser umkristallisiert. Smp. 114°. Ausbeute 98–100 g (98% d.Th.). Das Präparat ist nur beschränkt haltbar.

*Cinnopentazon = 1,2-(*n*-Pentylmalonyl)-4-phenyl-1,2-dihydrocinnolin (II) (Scha 306), nach der Estermethode.* 104 g (0,5 Mol) 4-Phenyl-1,4-dihydrocinnolin und 137 g (0,65 Mol) *n*-Pentylmalonsäure-diäthylester werden mit 800 ml Xylol in einem mit Ankerrührer versehenen Vierhalskolben auf 110° Innentemperatur erwärmt. Unter Durchleiten von Stickstoff gibt man innerhalb

von 2–3 Std. aus 22,9 g Natrium (1 Mol) und 175 ml Methanol hergestelltes Alkoholat⁵⁾ tropfenweise zu. Während dieser Zeit destilliert laufend ein azeotropes Gemisch Xylol/Methanol ab. Nach beendeter Zugabe wird der zähe Brei sofort abgekühlt und mit 100–150 ml Xylol versetzt. Man zentrifugiert oder saugt durch Filtration vom Xylol ab und wäscht den Rückstand mit wenig Xylol. Das so erhaltene rohe Natriumsalz wird in 1 l Wasser suspendiert, mit Salzsäure angesäuert und das ausgeschiedene ölige Produkt in Essigester aufgenommen. Die Lösung engt man nach dem Trocknen ein. Das erhaltene Öl wird in der gleichen Gewichtsmenge Äthanol in der Wärme gelöst und auskristallisieren gelassen. Smp. 122–125°. Ausbeute: 140,5 g (82%) 1,2-(*n*-Pentylmalonyl)-4-phenyl-1,2-dihydro-cinnolin. Das erhaltene Produkt ist bis zu 3% in verd. Laugen löslich. Auch grössere Ansätze liefern das Produkt mit gleicher Ausbeute. C₂₃H₂₂N₂O₂ (346,4): Analyse siehe Tab.1.

1,2-(*n*-Butylmalonyl)-4-phenyl-1,2-dihydro-cinnolin (Scha 87), nach der Säurechlorid-Methode. 0,06 Mol 4-Phenyl-dihydrocinnolin werden unter Stickstoff in 100 ml absolutem Benzol unter Rühren gelöst. Nun tropft man einerseits die äquivalente Menge Triäthylamin, andererseits die berechnete Menge + 10% Überschuss Butylmalonsäuredichlorid bei Zimmertemperatur unter Rühren so zu, dass möglichst immer das Säurechlorid über das Triäthylamin vorherrschend ist. Nach beendeter Zugabe wird im Stickstoffstrom 1 Std. bei Zimmertemperatur und 1 Std. bei 60° Innentemperatur weitergerührt. Dann lässt man 4 Std. bei Zimmertemperatur stehen, wonach 98% der berechneten Menge Triäthylamin-hydrochlorid ausgeschieden sind. Das Benzol wird unter vermindertem Druck abdestilliert und der ölige, zähe Rückstand im Hochvakuum destilliert. Bei 190–195°/0,1 Torr geht das Reaktionsprodukt unzersetzt über. Die glasige, leicht hellbraune Masse ergibt aus heissem Äthanol in 65% Ausbeute hellgelbe Kristalle mit Smp. 158–160°; bis zu 8% in verdünnter Lauge löslich. C₂₁H₂₀N₂O₂ (332,4): Analyse siehe Tab.1.

Die im Reaktionsschema II aufgeführten Reaktionen a) bis e) wurden folgendermassen ausgeführt:

a) *Oxydation von Cinnopentazon mit H₂O₂ in alkalischer Lösung.* 10 g Cinnopentazon wurden in 500 ml 0,1N Natronlauge gelöst und mit 5 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid versetzt. Nach halbstündigem Erhitzen auf 100° wurde erkalten gelassen, mit Salzsäure angesäuert und mit Essigester erschöpfend extrahiert. Den Essigesterextrakt schüttelte man mehrmals mit Natriumhydrogencarbonatlösung aus und isolierte nach dem Ansäuern in einer Ausbeute von 10% Hydroxy-*n*-pentylmalonsäure (B); nach Umkristallisieren aus Benzol Smp. 127°.

C₈H₁₄O₅ (190,19) Ber. C 50,55 H 7,42% Gef. C 50,93 H 7,64%

Die Essigesterfraktion wurde getrocknet, eingengt und mit Äthanol aufgenommen. Es kristallisierten 70% Ausgangsmaterial vom Smp. 123–125° aus.

Die äthanolische Mutterlauge chromatographierte man auf einer MERCK-Dickschichtplatte (s. o.) mit Essigester als Laufmittel. Aus der am raschesten laufenden Zone eluierten wir mit Essigester in geringer Menge eine Verbindung, die nach Umkristallisation aus Äther/Petroläther bei 118° schmolz. Ihre Analyse und die vaporometrische Molekulargewichtsbestimmung passen, abgesehen vom Stickstoff, angenähert auf die erste, die Elementaranalyse jedoch besser auf die zweite der folgenden Summenformeln:

| | | | | | |
|----|---|--------------|--------|---------|-------------------|
| 1. | C ₄₄ H ₄₆ N ₄ O ₆ (726,8) | Ber. C 72,71 | H 6,39 | N 7,70% | |
| | | Gef. „ 73,21 | „ 6,52 | „ 7,21% | Mol.-Gew. ca. 715 |
| 2. | C ₄₆ H ₅₀ N ₄ O ₆ (754,9) | Ber. „ 73,19 | „ 6,68 | „ 7,39% | |

Falls die Formel 2. zuträfe, wäre aber unverständlich, wie aus C₂₂H₂₂N₂O₂ (Scha 306) C₄₆H₅₀N₄O₆ entstehen sollte.

Aus der zweiten DC.-Zone, die deutlich langsamer lief, eluierten wir mit Essigester in 10% Ausbeute die Substanz C vom Smp. 65°, Misch.-Smp. mit synthetisch hergestelltem 4-Phenylcinnolin ebenso.

b) 1,2-(*n*-Pentylmalonyl)-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-cinnolin (D) erhielten wir in nahezu quantitativer Ausbeute bei der Hydrierung von 6,8 g Cinnopentazon in 125 ml Eisessig mit Was-

⁵⁾ 4-Phenyl-1,4-dihydro-cinnolin erleidet beim Erhitzen mit Natriummethylat auf 110° starke Zersetzung. Die Methylatlösung muss daher zu obigem Reaktionsgemisch tropfenweise zugegeben werden.

serstoff und 0,6 g Platinoxid. Das resultierende Öl erstarrte nach einiger Zeit und wurde aus wenig Äthanol umkristallisiert. Smp. 77–78°.

$C_{22}H_{24}N_2O_2$ (348,4) Ber. C 76,01 H 6,93 N 8,03% Gef. C 75,91 H 7,30 N 8,30%

c) 1,2-[Chlor-(*n*-pentyl)-malonyl]-4-phenyl-1,2-dihydro-cinnolin (E) entstand beim Umsatz von 10 g Cinnopentazon in 300 ml 0,5N Natronlauge und 45 ml 6,5-proz. Natriumhypochloritlösung während 2 Std. bei einer Temperatur zwischen 0 und 8°. Nach Zusatz von Salzsäure fiel ein roter Niederschlag aus, der Ausgangsmaterial, die Substanz E und 4-Phenylcinnolin (C) enthielt. Bei der säulenchromatographischen Trennung an Aluminiumoxid konnte E mit Trichloräthylen in einer Ausbeute von 21% eluiert werden; aus Isopropanol umkristallisiert Smp. 65–67°.

$C_{22}H_{21}ClN_2O_2$ (380,86) Ber. C 69,38 H 5,54 N 7,36% Gef. C 69,42 H 5,83 N 7,48%

Aus den anderen Fraktionen wurden Ausgangsmaterial zu 7% und 4-Phenylcinnolin (C) zu 26% isoliert.

d) 4-Phenylcinnolin-N-Oxid (F) entstand in guter Ausbeute bei zweistündigem Erwärmen unter Rühren von 3,4 g Cinnopentazon mit 25 ml Eisessig und 5 ml 30-proz. Wasserstoffperoxid auf 80–90°. Nach dem Alkalisieren mit Natronlauge wurde das ausfallende Öl ausgefällt und über eine Aluminiumoxidsäule chromatographiert. Aus Äthanol umkristallisiert Smp. 131–133°; Misch-Smp. mit in ähnlicher Weise aus 4-Phenylcinnolin hergestelltem 4-Phenylcinnolin-N-Oxid ebenso.

$C_{14}H_{10}N_2O$ Ber. C 75,68 H 4,54 N 12,61 Cl 9,32%
(222,2) Gef. „ 75,74 „ 4,40 „ 12,51 „ 9,40%

e) 1,2-[Methyl-(*n*-pentyl)-malonyl]-4-phenyl-1,2-dihydro-cinnolin (G). Zu einem Gemisch von 3,5 g Cinnopentazon, 20 ml absolutem Benzol, 120 ml Dimethylformamid und 0,5 g Natriumhydrid in Öl (50-proz.) tropfte man unter Rühren eine Lösung von 1,5 ml Methyljodid in wenig Benzol und erwärmte die Mischung 4 Std. auf 70°. Nach dem Erkalten fiel Natriumjodid aus. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels verbleibende Öl wurde bei 0,1 Torr. im Kugelrohr destilliert; das Destillat kristallisiert nicht.

$C_{23}H_{24}N_2O_2$ (360,4) Ber. C 76,64 H 6,71% Gef. C 77,10 H 7,00%

Bei der Ausführung der Versuche leisteten wertvolle Mitarbeit die Herren M. AMSLER, C. STAMMBACH, U. ROHR, B. ZELLER und F. WIDMER.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] TH. WAGNER-JAUREGG, F. SCHATZ & U. JAHN, U.S.-Patent 3222366 der SIEGFRIED AG., Zofingen, vom 7.12.1965; Schweizer Priorität vom 26.2.1963.
- [2] I. MOLNAR, TH. WAGNER-JAUREGG, U. JAHN & G. MIXICH, U.S.-Patent 3349088 der SIEGFRIED AG., Zofingen, vom 24.10.1967; Schweizer Priorität vom 22.10.1963.
- [3] J. C. F. SIMPSON *et al.*, J. chem. Soc. 1945, 646.
- [4] Org. Synthesis 32, 8 (1952).
- [5] L. H. STERNBACH *et al.*, J. org. Chemistry 26, 4488 (1961).
- [6] R. STOERMER & H. FINKE, Ber. deutsch. chem. Ges. 42, 3115 (1909).
- [7] TH. L. JACOBS *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 68, 1310 (1946).
- [8] L. S. BESFORD, G. ALLEN & J. A. BRUCE, J. chem. Soc. 1963, 2867.
- [9] A. ETIENNE & G. IZORET, Bull. Soc. chim. France 1964, 2897.
- [10] L. S. BESFORD & J. A. BRUCE, J. chem. Soc. 1964, 4037.
- [11] P. W. NEBER *et al.*, Liebigs Ann. Chem. 471, 113 (1929).
- [12] J. CTVRTNIK *et al.*, Českoslov. farm. 7, 303 (1958).
- [13] P. KRÄNZLEIN, Ber. deutsch. chem. Ges. 70, 784 (1937).
- [14] W. LOGEMANN, F. LAURIA & V. ZAMBONI, Chem. Ber. 88, 1353 (1955).
- [15] G. MIXICH, Helv. 51, 532 (1968).
- [16] E. GIROD, R. DELLEY & F. HÄFLIGER, Helv. 40, 408 (1957).
- [17] U. JAHN, unveröffentlicht.
- [18] U. JAHN & TH. WAGNER-JAUREGG, Arzneim.-Forsch. 18, 120 (1968); H. O. J. COLLIER, G. W. L. JAMES & P. J. PIPER, Brit. J. Pharmacol. 34, 76 (1968).
- [19] TH. WAGNER-JAUREGG & J. FISCHER, Experientia 24, 1029 (1968).
- [20] TH. WAGNER-JAUREGG, W. BÜRLIMANN & J. FISCHER, Arzneim.-Forsch., in Vorbereitung.