(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461 (11) **202 701**

Int.Cl.[3] 3(51) C 07 D215/36
C 07 D401/04
C 07 D417/04

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2405 778 (22) . 09.06.82 (44) 28.09.83

(71) siehe (73)
(72) BLACKBURN, THOMAS P.;COX, BARRY;GUILFORD, ALLEN J.;LE COUNT, DAVID J.;GB;
PEARCE, ROBER J.;THORNBER, CRAIG W.;GB;
(73) IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC; LONDON, GB
(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 60940/12/39 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CHINOLINDERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel, worin A der Rest $-(CH_2)_2-$ ist, der einen oder zwei definierte Substituenten tragen kann; R^1 ein C_3-C_4-Alkyl- oder Cyclopropylrest oder ein Phenylrest sein kann, der gegebenenfalls einen oder zwei definierte Substituenten tragen kann, oder ein Heteroarylrest mit fünf oder sechs Ringatomen ist, die gegebenenfalls einen C_3-C_4-Alkylsubstituenten tragen können; R^2 und R^3 Wasserstoff oder ein C_1-C_2-Alkylrest ist oder R^2 ein C_2-C_4-Alkylenrest ist, der mit einem der Kohlenstoffatome verbunden ist, die die Zwei-Kohlenstoffatom-Hauptkette von A bilden, so daß sie zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Pyrrolidinyl- oder Piperidylrest bilden; und einer der Reste R^4 oder R^5 Wasserstoff ist und der andere Wasserstoff, Halogen oder ein C_1-C_3-Alkyl oder C_1-C_3-Alkoxyrest ist, sowie deren Säureadditionssalze. Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen werden ebenfalls beschrieben sowie pharmazeutische Zusammensetzungen mit einer dieser Verbindungen und einem pharmazeutischen Verdünnungsmittel oder Trägerstoff. Die Verbindungen sind 5-Hydroxytryptamin-Antagonisten. Formel

Berlin, 24. 9. 1982
AP C 07 D/ 240 577
60 940 12

240577 8 -1-

Verfahren zur Herstellung von Chinolinderivaten

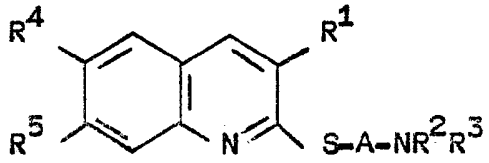
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Herstellungsverfahren neuer Chinolinderivate, die als 5-Hydroxytryptamin-Antagonisten in Warmblütern wirksam sind. Die neuen Verbindungen können somit als Heilmittel in der Medizin eingesetzt werden.

Charakterisik der bekannten technischen Lösungen

Die erfindungsgemäß herzustellenden Verbindungen sind Chinolinderivate, die durch das Vorhandensein eines substituierten Aminoalkylthiosubstituenten oder ähnlichem in 2-Stellung und einem definierten Substituenten, beispielsweise einem Phenylrest in 3-Stellung gekennzeichnet sind. Verbindungen dieses Typs sind neu, allerdings sind chemisch ähnliche Verbindungen bereits in der Literatur beschrieben worden. So sind 3-Aryl-4-aminoalkylthiochinolinderivate, beispielsweise 4-(3-Dimethylaminopropylthio)-3-phenyl-chinolin, die Stellungsisomere einiger erfindungsgemäßer Verbindungen sind, in der DE-PS 1 049 379 beschrieben worden. Diese bekannten Verbindungen zeigen nikotinolytische und anti-inflammatorische Wirksamkeit sowie inhibierende Wirksamkeit bei parasymphathetischen Ganglien. Stellungsisomere von niederen Homologen einiger der erfindungsgemäßen Verbindungen, beispielsweise 2-(2-Diethylaminoethylthio)-4-methylchinolin sind in J. Amer. Chem. Soc. 1949, 71, 3667 beschrieben. Schließlich ist 2-(2-Diethylamino-ethoxy)-3-phenylchinolin, das eine Sauerstoff/Schwefel-Beziehung zu einer der erfindungsgemäßen Verbindungen hat, in der US-PS 1 860 286 beschrieben und darin als antipyretisch wirksam bezeichnet worden.

10.11.1982
60 940/12



I,

worin

A der Rest $-(CH_2)_2-$ ist, der gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylreste mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen substituiert oder durch einen Alkylenrest substituiert sein kann, so daß er zusammen mit dem Rest des $-(CH_2)-$Radikals einen Cycloalkylenrest mit nicht mehr als 6 Kohlenstoffatomen bildet;

R^1 ein n-, iso- oder s-Alkylrest mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein Cyclopropylrest, oder R^1 ein Phenylrest ist, der gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten substituiert sein kann, wobei im letzteren Fall diese Substituenten gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe Halogenatome und Hydroxy, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Perfluoralkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Cyan, Carboxy, Alkoxycarbonyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl, N-Alkylcarbamoyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und N,N-Dialkylcarbamoyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil ausgewählt sein können, oder R^1 ist ein Heteroarylrest mit fünf oder sechs Ringatomen und einem einzigen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff oder zwei Heteroatomen, die entweder ein Stickstoffatom und ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoffatom sind, wobei das Heteroarylradikal gegebenenfalls mit einem Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;

R^2 und R^3, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder einen Ethyl- oder Methylrest darstellen, oder R^2 Dimethylen, Trimethylen oder Tetramethylen ist, das mit dem

Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, den Stand der Technik durch neue 5-Hydroxytryptamin-Antagonisten zu bereichern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung neuer Chinolinderivate zu entwickeln. Erfindungsgemäß hergestellt werden Chinolinderivate der allgemeinen Formel

1 bis 2 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methyl, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methoxy oder n-Propoxy, Alkylthio mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methylthio, Trifluormethyl, Cyan, Carboxy, Alkoxycarbonyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Alkylcarbamoyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, beispielsweise N-Methylcarbamoyl, und N,N-Dialkylcarbamoyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, beispielsweise N,N-Dimethylcarbamoyl ausgewählt werden. Alternativ dazu kann R^1 beispielsweise ein Furyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Thiazolyl- oder Oxazolylrest sein, der gegebenenfalls durch einen Alkylrest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methyl, substituiert sein kann.

Einer der Reste R^4 oder R^5 ist Wasserstoff und der andere kann beispielsweise Wasserstoff, Fluor, Chlor, Brom, Alkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methyl oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sein, beispielsweise Methoxy oder n-Propoxy.

Nach einer Ausführungsform der Erfindung werden Chinolinderivate der Formel I bereitgestellt, worin
A der Rest $-(CH_2)-$ ist, der durch ein oder zwei Methylreste substituiert sein kann, oder er ist durch einen Alkylenrest substituiert, so daß er zusammen mit dem Rest des $-(CH_2)-$Radikals einen Cycloalkylenrest mit nicht mehr als 6 Kohlenstoffatomen bildet;

R^1 ein n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl- oder Cyclopropylrest ist oder Phenyl bedeutet, das gegebenenfalls durch einen oder zwei Substituenten substituiert sein kann, die gleich oder verschieden sind, ausgewählt aus der Gruppe Halogen-

einen oder dem anderen der Kohlenstoffatome verbunden ist, welche die Zwei-Kohlenstoffatom-Hauptkette des Restes A bilden und zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Pyrrolidinyl- oder Piperidylrest bilden; und einer der Substituenten R^4 oder R^5 Wasserstoff ist und der andere Wasserstoff, ein Halogenatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt und deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze.

Einige der erfindungsgemäßen Verbindungen haben zumindest ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, beispielsweise dann, wenn A ein 1,2-Propylenrest ist. Die razemische Form solcher Verbindungen, die zumindest ein asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweisen, kann durch übliche Verfahren in die entsprechenden optischen Isomeren überführt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen bestehen somit aus a) Verbindungen der Formel I in razemischer Form und b) deren optischen Isomeren, die 5-Hydroxytryptamin (5-HT)-Antagonisten sind.

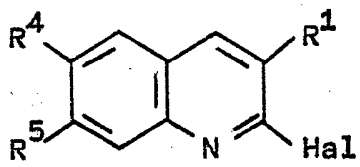
A kann beispielsweise 1,2-Ethylen, 1,2 Propylen, 2,3-Propylen, 1,1-Dimethyl-1,2-ethylen, 2,2-Dimethyl-1,2-ethylen, Cyclopropylen, 1,2-cis-Cyclohexylen oder 1,2-trans-Cyclohexylen sein.

R^1 kann beispielsweise n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, s-Butyl oder Cyclopropyl sein. Alternativ dazu kann R^1 beispielsweise ein Phenylrest sein, der gegebenenfalls durch einen oder zwei Substituenten substituiert sein kann. Im letzteren Fall können diese gleich oder verschieden sein und aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Alkyl mit

Geeignete erfindungsgemäße Salze sind von anorganischen oder organischen Säuren abgeleitet, die ein pharmazeutisch annehmbares Anion ergeben, zum Beispiel Salz-, Phosphor-, Zitronen-, Wein-, Succin- oder Benzoesäure sowie Säuren, wie beispielsweise 2-Hydroxy-3-naphthoe- oder 1,1'-Methylen-bis-2-hydroxy-3-naphthoesäure, die zu Salzen führen, die in Wasser relativ unlöslich sind und daher Wirkung über einen längeren Zeitraum entwickeln.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen und die als Ausgangsprodukte eingesetzten Stoffe können durch Verfahren erhalten werden, wie sie für die Herstellung chemisch analoger Verbindungen bekannt sind. Eine zumindest ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthaltende Verbindung, die als Ausgangsprodukt in einem erfindungsgemäßen Verfahren dient, kann in razemischer oder optisch aktiver Form eingesetzt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von Chinolinderivaten der allgemeinen Formel I, worin A, R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 die oben genannte Bedeutung aufweisen und deren pharmazeutisch annehmbarer Säureadditionssalze ist gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel



II,

worin Hal ein Halogenatom ist, mit einer Verbindung der Formel

$$HS - A - NR^2R^3 \qquad III$$

atome, Hydroxy, Methyl, Methoxy, n-Propoxy, Methylthio, Trifluormethyl, Cyan, Carboxy, Methoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Methylcarbamoyl und N,N-Dimethylcarbamoyl, oder R^1 ist ein Heteroarylrest mit fünf oder sechs Ringatomen, enthaltend ein einziges Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, oder er enthält zwei Heteroatome, die entweder Stickstoff und Schwefel oder Stickstoff und Sauerstoff sind, wobei das Heteroarylradikal gegebenenfalls durch ein Methylradikal substituiert sein kann;

R^2 und R^3, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder einen Methylrest darstellen, oder R^2 ist ein Dimethylen-, Trimethylen- oder Tetramethylenrest, der mit dem einen oder anderen der Kohlenstoffatome, die die Zwei-Kohlenstoffatom-Hauptkette von A bilden, verbunden ist, um zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Piperidylrest zu bilden;

einer der Reste R^4 oder R^5 Wasserstoff ist, und der andere der Reste R^4 oder R^5 Wasserstoff, ein Halogenatom oder ein Methyl- oder Methoxyrest ist; und pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze davon.

Eine Gruppe bevorzugter erfindungsgemäßer Verbindungen ist

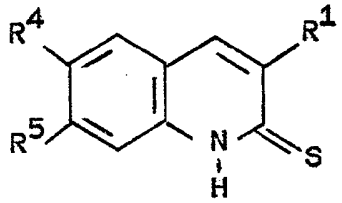
2-(2-Dimethylaminoethylthio)-3-isopropylchinolin,
2-(2-Dimethylaminoethylthio)-3-p-fluorphenylchinolin,
2-(2-Dimethylaminoethylthio)-3-o-methoxyphenylchinolin,
2-(2-Dimethylaminoethylthio)-3-p-tolylchinolin,
2-(2-Dimethylamino-2-methylpropylthio)-3-phenylchinolin und
2-(2-Dimethylaminopropylthio)-3-phenylchinolin

sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze. Besonders bevorzugte Verbindungen sind 2-(2-Dimethylaminoethylthio)-3-phenylchimolin und deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze.

oder deren Säureadditionssalz in Gegenwart eines Säure-bindenden Mittels umgesetzt wird;

Hal kann beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom sein. Das Salz der Verbindung der Formel III kann beispielsweise ein Salz einer anorganischen Säure, zum Beispiel einer Halogenwasserstoffsäure, beispielsweise Salzsäure, sein. Das Säure-bindende Mittel kann zum Beispiel Natriumhydrid sein. Die Reaktion wird üblicherweise in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, zum Beispiel Dimethylformamid, durchgeführt und kann durch Wärmeanwendung beschleunigt oder beendet werden.

Eine weitere Verfahrensvariante der Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin A, R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 die oben genannte Bedeutung aufweisen, sowie deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



IV

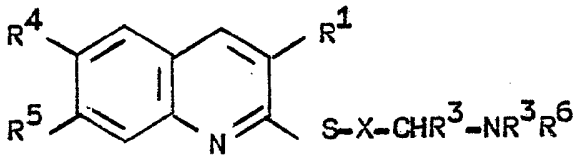
mit einer Verbindung der Formel

$$Z - A - NR^2R^3 \qquad V$$

oder deren Säureadditionssalze,
worin Z ein Halogenatom oder ein Arensulfonyloxy- oder Alkansulfonyloxyrest ist, in Gegenwart eines Säure-bindenden Mittels umsetzt;

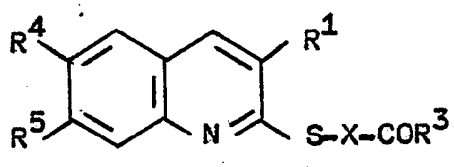
Z kann beispielsweise ein Chlor- oder Bromatom oder ein p-Toluolsulfonyloxy- oder Methansulfonyloxyrest sein. Das Salz der Verbindung der Formel V kann beispielsweise ein Salz einer anorganischen Säure, beispielsweise einer Halogenwasserstoffsäure, zum Beispiel Salzsäure, sein. Das Säure-bindende Mittel kann beispielsweise Natriumhydrid sein. Die Reaktion wird üblicherweise in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylformamid, und bei Umgebungstemperatur oder mäßig erhöhter Temperatur durchgeführt.

Eine weitere Verfahrensvariante zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



VI,

worin R^1, R^3, R^4 und R^5 die oben genannte Bedeutung aufweisen und worin X ein Methylenrest ist, gegebenenfalls substituiert durch einen oder zwei Alkylreste mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen ist, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, besteht darin, eine Verbindung der allgemeinen Formel

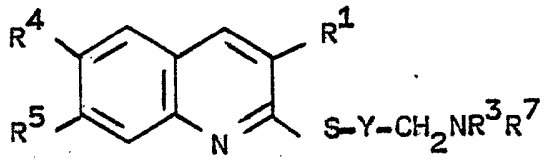


VII

mit einem Amin der Formel R^3R^6NH unter reduzierenden Bedingungen umzusetzen.

Die reduzierenden Bedingungen sind durch Einsatz von a) einem Borhydrid mit reduzierenden Eigenschaften, beispielsweise Natriumcyanborhydrid, oder b) Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, beispielsweise Palladium-auf-Tierkohle, zu erzeugen. Beide Reaktionsarten werden vorzugsweise bei Umgebungstemperatur durchgeführt. Das Verfahren a) erfolgt üblicherweise in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, beispielsweise in einem Alkanol mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, zum Beispiel Ethanol, gegebenenfalls zusammen mit Essigsäure. Das Verfahren b) erfolgt üblicherweise in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, zum Beispiel in einem Alkanol mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, zum Beispiel Ethanol. Für den Fall, wo irgendein Teil der Verbindung der Formel VII gegenüber Reduktion oder Hydrogenolyse, falls die katalytische Hydrierung eingesetzt wird, empfindlich ist, so sollte das Verfahren a) verwendet werden (mit beispielsweise Natriumborhydrid als reduzierendem Mittel), um unerwünschte Nebenreaktionen zu vermeiden.

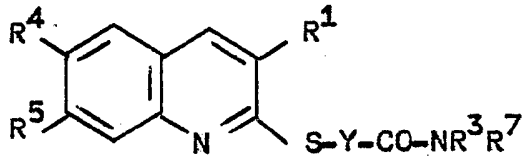
Eine weitere Verfahrensvariante zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



VIII,

worin R^7 Wasserstoff oder ein Alkylrest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen ist und Y ein Methylenrest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Alkylresten mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, oder R^7 ist ein Dimethylen-, Trimethylen-

oder Tetramethylenrest, der mit Y derart verbunden ist, daß er mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Pyrrolidinyl- oder Piperidylrest bildet, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, mit der Maßgabe, daß R^1 kein Phenylrest ist, an den ein Cyan-, Carbamoyl-, N-Alkylcarbamoyl- (mit 1 bis 3 C-Atomen im Alkylteil)- oder N,N-Dialkylcarbamoyl (mit 1 bis 3 C-Atomen im Alkylteil)-Rest gebunden ist, besteht darin, daß ein Amid der allgemeinen Formel

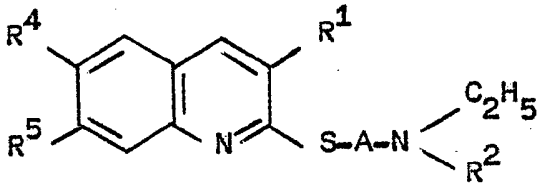


IX

reduziert wird.

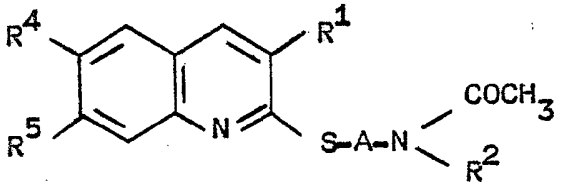
Ein geeignetes Reduktionsmittel ist beispielsweise ein Boran-komplex mit reduzierenden Eigenschaften, beispielsweise ein Boran-Dimethylsulfid-Komplex, oder ein Aluminiumhydridderivat mit reduzierenden Eigenschaften, beispielsweise Lithium-Aluminiumhydrid oder Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid (Handelsbezeichnung "Red-al" für die 3,4 M Lösung in Toluol). Wenn R^1 einen Phenylrest mit einem Carboxy-Substituenten darstellt, ist der Borankomplex kein geeignetes Reduktionsmittel und besser das Aluminiumhydridderivat einzusetzen. Wenn im Gegensatz dazu R^1 einen Phenylrest mit Alkoxycarbonylsubstituenten mit 1 bis 2 C-Atomen im Alkoxyteil darstellt, ist das Aluminiumhydridderivat kein geeignetes Reduktionsmittel und daher besser der Borankomplex einzusetzen. Die Reduktion wird in einem geeigneten organischen Lösungsmittel durchgeführt, beispielsweise in Tetrahydrofuran, und kann durch Wärmezuführung beschleunigt oder vollendet werden.

Eine weitere Verfahrensvariante zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



X,

worin A, R^1, R^2, R^4 und R^5 die oben genannte Bedeutung aufweisen und deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, mit der Maßgabe, daß R^1 kein Phenylrest sein kann, der einen Cyan-, Carbamoyl-, N-Alkylcarbamoyl (mit 1 bis 3 C-Atomen im Alkylteil)- oder N,N-Dialkylcarbamoyl (mit 1 bis 3 C-Atomen im Alkylteil)-Substituenten trägt, besteht darin, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



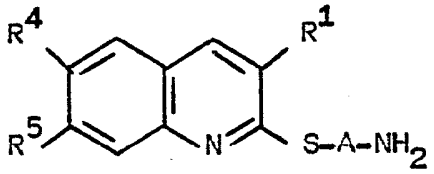
XI

reduziert.

Ein geeignetes Reduktionsmittel ist beispielsweise ein Borankomplex mit reduzierenden Eigenschaften, beispielsweise ein Boran-Dimethylsulfid-Komplex, oder ein Aluminiumhydridderivat mit reduzierenden Eigenschaften, beispielsweise Lithium-Aluminiumhydrid oder Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid. Wenn R^1 einen Phenylrest mit einem Carboxy-Substituenten darstellt, ist der Borankomplex kein geeignetes Reduktionsmittel und besser das Aluminiumhydridderivat einzusetzen. Wenn im Gegensatz dazu R^1 einen Phenylrest mit Alkoxycarbonylsubstituenten mit 1 bis 2 C-

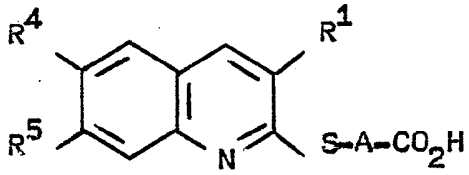
Atomen im Alkoxyteil darstellt, ist das Aluminiumhydridderivat kein geeignetes Reduktionsmittel und daher besser der Borankomplex einzusetzen. Die Reduktion wird in einem geeigneten organischen Lösungsmittel durchgeführt, beispielsweise in Tetrahydrofuran. Die Reaktion kann vorzugsweise in inerter Atmosphäre, beispielsweise unter Argon, durchgeführt und kann durch Wärmezuführung beschleunigt oder vollendet werden.

Eine weitere Verfahrensvariante zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



XII,

worin A, R^1, R^4 und R^5 die oben genannte Bedeutung aufweisen und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditonssalzen, mit der Maßgabe, daß R^1 kein Carboxyphenylrest sein kann, besteht darin, daß man eine Curtius-Reaktion mit einer Verbindung der Formel



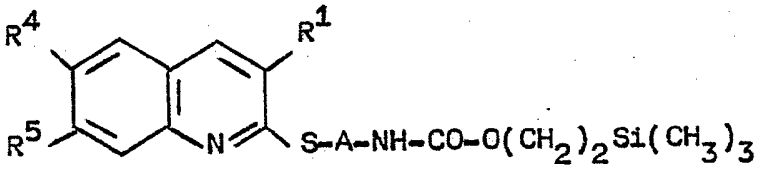
XIII

durchführt.

Die Curtius-Reaktion ist in der Chemie bekannt und besteht im wesentlichen darin, eine Carbonsäure sukzessive in das entsprechende Azid, das entsprechende Übergangs-

Isozyanat, ein entsprechendes Urethanderivat und schließlich in das gewünschte Amin zu überführen. Im vorliegenden Fall kann das Azid beispielsweise durch Umsetzen der Carbonsäure (XIII) mit Diphenylphosphorylazid in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, zum Beispiel Toluol, und in Inertatmosphäre, zum Beispiel unter Argon, erhalten werden. Die Reaktion kann durch Wärmezuführung beschleunigt oder komplettiert werden. Das erhaltene Azid kann beispielsweise in das entsprechende Urethanderivat durch Umsetzen mit 2-(Trimethylsilyl)-ethanol in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel Toluol, und in Inertatmosphäre, beispielsweise unter Argon, erhalten werden. Die Reaktion kann durch Wärmezufuhr beschleunigt oder komplettiert werden. Die Endstufe kann zum Beispiel in der Weise durchgeführt werden, daß das Urethanderivat mit einer Fluorid-Ionen abgebenden Verbindung, beispielsweise Tetra-n-butylammoniumfluorid in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel in einem Gemisch von Acetonitril und Tetrahydrofuran, umgesetzt wird. Die Endstufe kann in inerter Atmosphäre, beispielsweise unter Argon, durchgeführt und durch Wärmezuführung beschleunigt oder komplettiert werden.

Eine weitere Verfahrensvariante zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel XII und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen , besteht darin, eine Verbindung der allgemeinen Formel

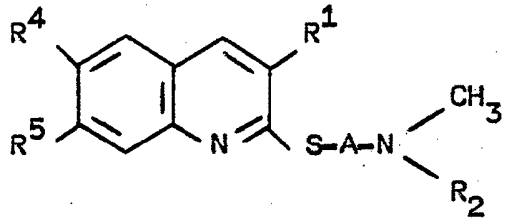


XIV

mit einer Fluorid-Ionen abgebenden Verbindung umzusetzen. Dabei haben A, R^1, R^4 und R^5 die oben genannte Bedeutung.

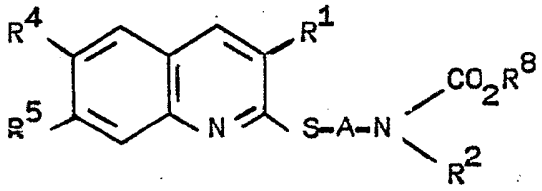
Dieses Verfahren wird so ausgeführt, wie dies unmittelbar zuvor beschrieben worden ist.

Eine weitere Verfahrensvariante zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



XV

und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen, mit der Maßgabe, daß R^1 kein Phenylrest sein kann, an den ein Cyan-, Alkoxycarbonyl (mit 1 bis 2 C-Atomen im Alkoxyteil)-, Carbamoyl-, N-Alkylcarbamoyl (mit 1 bis 3 C-Atomen im Alkylteil)-, oder N,N-Dialkylcarbamoyl (mit 1 bis 3 C-Atomen im Alkylteil)-rest gebunden ist, besteht darin, daß man eine Verbindung der Formel



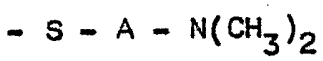
XVI,

worin R^8 ein Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen ist, reduziert. A, R^1, R^2, R^4 und R^5 haben die oben genannte Bedeutung.

R^8 kann beispielsweise ein Ethylrest sein. Ein geeignetes Reduktionsmittel ist zum Beispiel ein Aluminiumhydridderivat mit reduzierenden Eigenschaften, beispielsweise Lithium-Aluminiumhydrid oder Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid. Die Reduktion kann in einem geeigneten

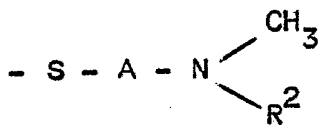
organischen Lösungsmittel, zum Beispiel in Di-(2-methoxyethyl)ether sowie unter Inertatmosphäre, beispielsweise unter Argon, durchgeführt werden. Sie kann durch Wärmezuführung beschleunigt oder komplettiert werden.

Eine weitere Verfahrensvariante zur Herstellung von Verbindungen, die die Gruppe



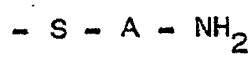
XVII

oder



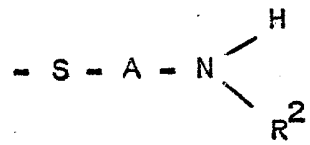
XVIII

enthalten und deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, besteht darin, daß man eine entsprechende Verbindung mit der Gruppe



XIX

oder

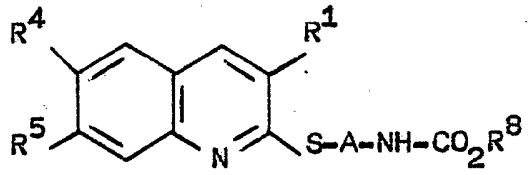


XX

mit Formaldehyd und Ameisensäure umsetzt. A und R^2 haben die oben genannte Bedeutung. Das Verfahren kann durch Wärmezufuhr beschleunigt oder komplettiert werden.

Eine weitere Verfahrensvariante zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel XII und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen, mit der Maßgabe, daß R^1 kein Phenylrest sein kann, an den Cyan, Carboxy, Alkoxycarbonyl mit 1 bis 2 C-Atomen im Alkylteil,

Carbamoyl, N-Alkylcarbamoyl mit 1 bis 3 C-Atomen im Alkylteil, oder N,N-Dialkylcarbamoyl mit 1 bis 3 C-Atomen im Alkylteil gebunden ist, besteht darin, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

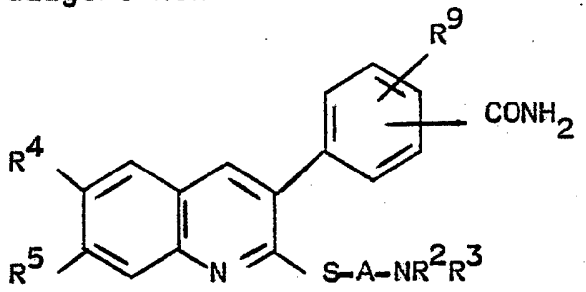


XXI,

worin R^8 die oben genannte Bedeutung hat, mit einem Alkalimetallhydroxid unter im wesentlichen wasserfreien Bedingungen umsetzt.

Das Alkalimetallhydroxid kann zum Beispiel Natriumhydroxid sein, das in situ aus einem Natriumhydrid-Dimethylsulfoxidkomplex und der äquivalenten Wassermenge freigesetzt worden ist. Das Verfahren kann in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, beispielsweise Dimethylsulfoxid, entweder bei Umgebungstemperatur oder bei mäßig erhöhter Temperatur durchgeführt werden.

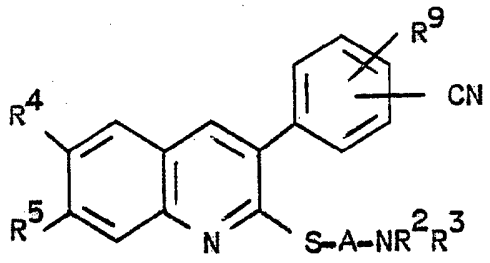
Eine weitere Verfahrensvariante zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



XXII,

worin R^9 Wasserstoff, ein Halogenatom oder einen Rest der Gruppe Hydroxy, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy mit

1 bis 4 C-Atomen, Alkylthio mit 1 bis 4 C-Atomen oder Perfluoralkyl mit 1 bis 2 C-Atomen darstellt, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, besteht darin, daß man eine Verbindung der Formel

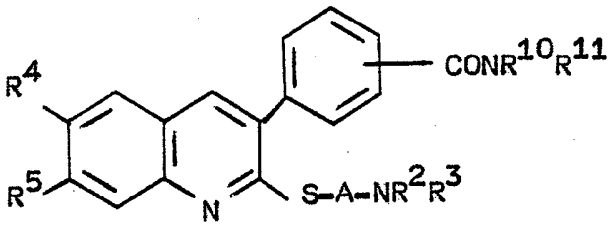


XXIII

unter alkalischen Bedingungen hydrolysiert. Dabei haben A, R^2, R^3 und R^4 die oben genannte Bedeutung.

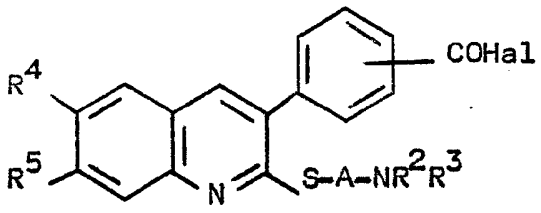
Ein geeignetes Mittel zum Hydrolysieren ist beispielsweise ein Alkalimetallhydroxid, beispielsweise Kaliumhydroxid. Die Hydrolyse wird in einem geeigneten organischen Lösungsmittel durchgeführt, beispielsweise in einem Alkanol mit 1 bis 4 C-Atomen, zum Beispiel t-Butanol. Sie kann durch Wärmezuführung beschleunigt oder komplettiert werden.

Eine weitere Variante zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



XXIV,

worin R^{10} und R^{11}, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder einen Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen darstellen sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, besteht darin, eine Verbindung der allgemeinen Formel

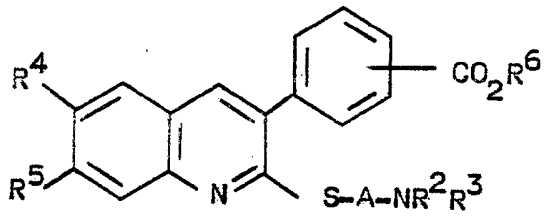


XXV,

worin Hal, A, R^2, R^3, R^4 und R^5 die oben genannte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel $R^{10}R^{11}NH$ umzusetzen.

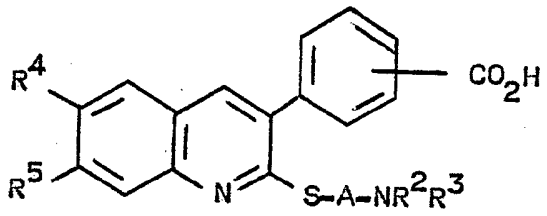
Ein geeigneter Hal-Substituent ist beispielsweise ein Chloratom. Das Verfahren kann in einem geeigneten Lösungsmittel durchgeführt werden, beispielsweise in Toluol oder Methylendichlorid, oder in einem wäßrigen Medium. Es kann durch Wärmezuführung beschleunigt oder komplettiert werden. Falls die Verbindung der Formel $R^{10}R^{11}NH$ Dimethylamin ist, kann das Verfahren in situ unter Verwendung von Dimethylformamid durchgeführt werden. In diesem Fall dient Dimethylformamid zugleich als Lösungsmittel für die Reaktion. Das Ausgangsmaterial der Formel XXV, worin Hal Chlor darstellt, kann beispielsweise durch Umsetzen der entsprechenden Carbonsäure mit Oxalylchlorid zusammen mit einer katalytischen Menge Dimethylformamid in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, beispielsweise Methylendichlorid, bei Umgebungstemperatur erfolgen.

Eine weitere Variante zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



XXVI,

worin R^6 die oben genannte Bedeutung hat, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, besteht darin, daß man eine Verbindung der Formel

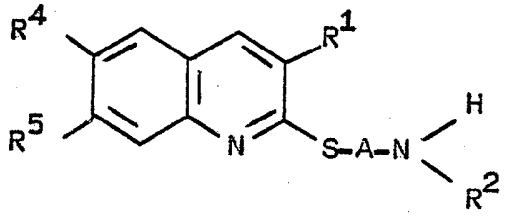


XXVII

mit Methanol oder Ethanol verestert. Dabei haben A, R^2, R^3, R^4 und R^5 die oben genannte Bedeutung.

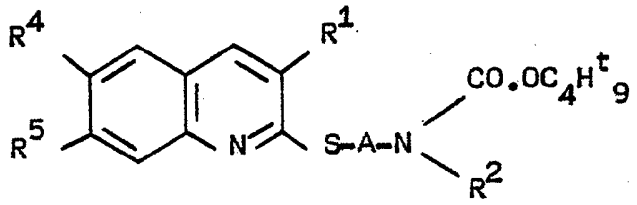
Die Veresterung kann beispielsweise durch Umsetzen der Carbonsäure (XXVII) mit einem geeigneten Säurehalogenid, beispielsweise Thionylchlorid, und Reaktion des erhaltenen Halogenids mit Methanol oder Ethanol erfolgen. Das Verfahren kann bei Umgebungstemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt werden.

Eine weitere Variante zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



XXVIII

und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze, mit der Maßgabe, daß A kein Cyclopropylenrest sein kann, besteht darin, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

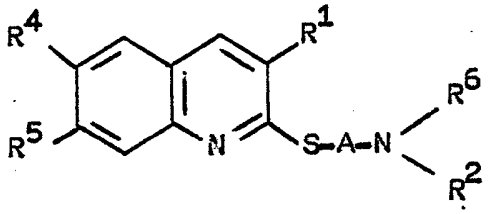


XXIX

mit einer Säure umsetzt. A, R^1, R^2, R^4 und R^5 haben dabei die oben genannte Bedeutung.

Eine geeignete Säure ist beispielsweise eine Halogenwasserstoffsäure, zum Beispiel Salzsäure, oder Trifluoressigsäure. Salzsäure kann in Form einer wäßrigen Lösung eingesetzt werden, beispielsweise mit einer Konzentration zwischen 1 M und einer gesättigten Lösung, oder als eine Lösung in einem organischen Lösungsmittel, beispielsweise Ethylacetat, zum Beispiel im Bereich von 2 M bis 6 M. Wenn Trifluoressigsäure verwendet wird, so kann sie allein oder in 5 bis 10 Vol.-%iger Verdünnung mit Wasser eingesetzt werden. Das Verfahren wird üblicherweise bei Umgebungstemperatur durchgeführt.

Eine weitere Variante zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel



XXX,

worin R^6 die oben genannte Bedeutung hat, sowie deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze, mit der Maßgabe, daß R^1 kein Phenylrest sein kann, an den ein Hydroxy- oder Carboxysubstituent gebunden ist, besteht darin, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel XXVIII mit einer Verbindung der Formel R^6Hal, worin Hal die oben genannte Bedeutung hat, und einem Säure-bindenden Mittel umsetzt.
A, R^1, R^2, R^4 und R^5 weisen dabei die oben genannte Bedeutung auf.
Hal kann beispielsweise ein Jod-Atom darstellen. Ein geeignetes Säure-bindendes Mittel ist beispielsweise ein Alkalimetallkarbonat, zum Beispiel Kaliumkarbonat. Das Verfahren wird üblicherweise in einem geeigneten organischen Lösungsmittel durchgeführt, beispielsweise in einem Alkanol mit 1 bis 3 C-Atomen, zum Beispiel Ethanol, und kann bei Umgebungstemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt werden. Es ist klar, daß mit diesem Verfahren eine Monoalkylierung ermöglicht wird, beispielsweise in dem Fall, wo R^2 im Ausgangsprodukt Methyl oder Ethyl ist, oder eine Dialkylierung wird ermöglicht, beispielsweise wenn R^2 im Ausgangsprodukt Wasserstoff ist.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbarer Säureadditionssalze. Das Verfahren besteht im Aufspalten einer Verbindung der Formel I, die zumindest ein asymmetrisches Kohlenstoffatom aufweist und worin R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und A die oben genannte Bedeutung haben.

Eine geeignete Säure zum Aufspalten ist beispielsweise ein optisches Isomer der Weinsäure, die Dibenzoylweinsäure

oder Di-(p-toluoyl)weinsäure. Die Aufspaltung wird in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise in einem Alkanol mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methanol oder Ethanol, gegebenenfalls im Gemisch mit Wasser, Ethylacetat oder Diethylether, durchgeführt.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen als 5-HT-Antagonisten wurde in den folgenden Versuchen demonstriert.

(1) In-vitro-Binden des 5-HT-Rezeptors

a) Binden von mit Tritium behandeltem 5-Hydroxytryptamin ($[^3H]$ 5-HT)

Es handelt sich um einen in-vitro-Test der Affinität der Testverbindungen zum zentralen 5-HT_1-Rezeptor (Molecular Pharmacology, 1979, 16, 687). Die Verbindungen werden auf ihr Vermögen getestet, $[^3H]$ 5-HT, aus einer Rezeptorstelle eines synaptosomalen Präparates aus Rattenhirngewebe zu ersetzen. Die Verbindungen wurden bei 3 µg/ml getestet und als wirksam angesehen, wenn sie mehr als 30 % Inhibierung spezifischer Bindung hervorrufen. Interessierende Verbindungen wurden in einem Konzentrationsbereich getestet, um die absolute Stärke für diesen Rezeptor festzustellen. Die Ergebnisse sind als pI_{50}-Werte ausgedrückt, wobei der pI_{50} der $-\log_{10}$ der Konzentration der Verbindung ist, die benötigt wird, 50 % des spezifisch gebundenen $[^3H]$ 5-HT zu ersetzen.

Binden von mit Tritium behandeltem Spiroperidol

($[^3H]$ Spiroperidol)

Es handelt sich um einen in-vitro-Test der Affinität der Testverbindungen zum zentralen 5-HT_2-Rezeptor (Molecular Pharmacology, 1979, 16, 687). Die Verbindungen werden auf ihr Vermögen getestet, [^{3}H] Spiroperidol aus einem Rezeptor eines synaptosomalen Präparates aus Rattenhirncortex zu ersetzen. Die Verbindungen wurden bei 0,3 µg/ml getestet und als wirksam angesehen, wenn sie mehr als 30 % Inhibierung spezifischer Bindung hervorrufen. Interessierende Verbindungen wurden in einem Konzentrationsbereich getestet, wie dies oben hinsichtlich der [^{3}H] 5-HT-Bindung ausgeführt wurde. Die Ergebnisse wurden als pI_{50}-Werte ausgedrückt, wobei der pI_{50} der $-\log_{10}$ der Konzentration der Verbindung ist, die benötigt wird, 50 % des spezifisch gebundenen [^{3}H] Spiroperidol zu ersetzen.

2. Inhibierung von Kopfzuckungen bei der Maus durch 5-Hydroxytryptophan (5-HT P)

Es handelt sich um einen in-vivo-Test der Wirksamkeit bei zentralen 5-HT-Rezeptoren. Zum Test gehört die Verabreichung einer Vorstufe von 5-HT, z. B. 5-HTP bei der Maus. Die resultierenden hohen Spiegel von 5-HT, die im Gehirn erzeugt werden, sind vermutlich verantwortlich für das spontane Zucken des Kopfes und der Ohren, das über einen Zeitraum nach der Verabreichung von 5-HTP beobachtet werden kann. Alle bekannten zentral wirkenden 5-HT-Antagonisten inhibieren die Zuckungsreaktion in dosisabhängiger Weise.

Ein Dosisbereich an zu testenden Verbindungen wurde intraperitoneal männlichen Mäusen (Durchschnittsgewicht 18 bis 20 g, in Gruppen von 5) 15 Minuten vor der intraperitonealen Injektion von 5-HTP bei 300 mg/kg verabreicht. Die Maus wurde

15 NOV 1982 * 0240577 8

dann 15 Minuten später auf Kopfzuckungen beobachtet und die Ergebnisse als ID_{50}-Werte ausgedrückt. Nichtspezifische Inhibierung der Reaktion durch beispielsweise Sedation wurde ausgeschaltet durch Bestimmung des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins des Pinna-Reflexes bei Tast-Stimulierung des Ohres.

3. Antagonismus von Fenfluramin-induzierter Hyperthermie bei Ratten

Es handelt sich um einen sensitiven in-vivo-Test, der darauf basiert, daß Fenfluramin in der Lage ist, 5-HT aus endogenen, neuronalen Speichern freizusetzen. Weibliche Ratten (Alderley-Park-Stamm; 180-220 g) wurden (5 pro Käfig) in relativ warmer Umgebung (25 bis 28 °C) eine Stunde vor Beginn des Tests gehalten, um die Tiere sich akklimatisieren zu lassen. Nach dem Akklimatisierungszeitraum wurde die Rektaltemperatur jedes Tieres gemessen. Diese Temperaturen dienten als Kontrollwert, von dem aus alle Veränderungen berechnet wurden. Für die Aufzeichnung der Kontrolltemperaturen (- 1 Stunde) wurde entweder eine Testverbindung oder ein Placebo (destilliertes Wasser) oral oder subkutan verabreicht, und nach einer weiteren Stunde (0 Stunde) wurde die Rektaltemperatur jeder Ratte gemessen. Eine Dosis von 15 mg/kg Fenfluramin oder destilliertes Wasser (Kontrolle) wurde dann intraperitoneal injiziert. Anschließend wurden die Rektaltemperaturen bei folgenden Zeiten nach Verabreichung von Fenfluramin oder destilliertem Wasser gemessen:

30 Minuten, 1 Stunde, 2, 3, 4, 5 und 6 Stunden.

Die Wirksamkeit einer getesteten Verbindung wird als ID_{50}-Wert ausgedrückt, d. h. die Dosis der Verbindung, die die hyperthermische Reaktion bei einer Standarddosis von Fenfluramin um 50 % reduziert.

Die Wirksamkeit einer spezifischen Verbindung der vorliegenden Erfindung hängt von dessen genauer chemischer Struktur ab, im allgemeinen lassen jedoch die erfindungsgemäßen Verbindungen die folgenden Wirksamkeiten in folgenden Größen bei den oben angeführten Tests erkennen:

Test 1)a) : [^{3}H] 5-HT Binden : pI_{50} 5-9
Test 1)b) : [^{3}H] Spiroperidol-Binden : pI_{50} 5-9
Test 2) : ID_{50} 0,1-50 mg/kg
Test 3) : ID_{50} 0,1-50 mg/kg

Es wurden keine toxischen oder andere unerwünschte Wirkungen der Verbindungen bei den untersuchten Dosisbereichen in den genannten Tests beobachtet.

LD_{50}-Werte für einige erfindungsgemäße Verbindungen:

2-(2-Dimethylaminoethylthio)-3-phenylchinolin-Hydrochlorid

Art	Geschlecht	Verabreichung	LD_{50} [mg/kg]
Ratte	weiblich	oral	> 1000
Ratte	weiblich	intraperitoneal	128
Maus	männlich	oral	485
Maus	männlich	intraperitoneal	75

2-(2-Dimethylaminoethylthio)-3-(o-methoxyphenyl)chinolin-Hydrochlorid
LD_{50} annähernd 150 mg/kg intraperitoneal bei der Maus

2-(2-Dimethylaminoethylthio)-3-isopropylchinolin-Hydrochlorid

LD_{50} annähernd 100 mg/kg intraperitoneal bei der Maus.

Wegen ihrer Wirksamkeit als 5-HT-Antagonisten können die erfindungsgemäßen Verbindungen klinisch bei menschlichen Patienten als psychotrope Mittel für die Behandlung von Krankheiten oder funktionellen Störungen des zentralen Nervensystems, beispielsweise bei Psychosen, Schizophrenie, manischen Zuständen, Angstzuständen oder Depressionen, für die Behandlung von Migräne, Urticaria, Asthma, Hypertension, pulmonaler Hypertension, vaskulären Spasmen und gastrointestinalen Störungen, sowie zur Inhibierung der Blutplättchenaggregation verwendet werden. Wenn eine der erfindungsgemäßen Verbindungen klinisch bei menschlichen Patienten eingesetzt wird, so ist folgende Dosierung zu empfehlen:

a) oral bei einer Dosis von 0,5 mg/kg bis 100 mg/kg in geeigneten Abständen, beispielsweise dreimal täglich, oder

b) intramuskulär bei einer Dosis von 0,1 mg/kg bis 20 mg/kg in geeigneten Abständen,

c) als Depot-Injektion (2,5 bis 100 mg/kg), oder

d) rektal bei einer Dosis von 0,5 mg/kg bis 200 mg/kg.

Die Erfindung betrifft weiterhin eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Chinolinderivat der Formel I enthält, worin A, R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz dieser Verbindung sowie einen inerten

pharmazeutisch annehmbaren Träger oder ein entsprechendes Verdünnungsmittel.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können in einer Form vorliegen, die für die orale, parenterale oder rektale Verabreichung geeignet ist. Sie können daher beispielsweise in einer oral zu verabreichenden, einheitlichen Dosierungsform vorliegen, z. B. als Tabletten oder Kapseln, die gegebenenfalls einer verzögerten Freigabe angepaßt sind. Sie können auch in einer injizierbaren Form vorliegen, beispielsweise als sterile injizierbare Lösung oder Suspension. Schließlich können sie auch in Form von Suppositorien für die rektale Verabreichung vorliegen. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach Standardverfahren unter Einsatz üblicher Verdünnungsmittel und Trägerstoffe hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen können zusätzlich zu Verbindungen der Formel I, worin alle Substituenten die oben genannte Bedeutung aufweisen, oder deren pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz, eine oder mehrere der folgenden Arzneimittel enthalten:

1. bekannte psychotrope Mittel, beispielsweise Antipsychotica, zum Beispiel Chlorpromazin, Haloperidol oder Fluphenazin, oder Antidepressiva, zum Beispiel Imipramin, Mianserin oder Desmethylamitryptalin;
2. bekannte Anti-Migränemittel, beispielsweise Ergot-Alkaloide und deren Derivate, sowie Propanolol, Chlonidin, Pitzotifen, o-Acetylsalizylsäure oder Paracetanol;
3. bekannte Antihypertonica, beispielsweise α-Methyldopa, α-adrenergische Blockierungsmittel, zum Beispiel Prazosin, ß-adrenergische Blockierungsmittel, zum Beispiel

Propranolol oder Atenolol, Diuretika, beispielsweise Hydrochlorthiazid- oder Frusemit, und Vasodilatatoren, beispielsweise Minoxidil oder Hydrallazin; und

4. bekannte Plättchenaggregationsinhibitoren, beispielsweise Dipyridamol, Anturan, Sulfinpyrazon, Ticlopidin und o-Acetylsalizylsäure.

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert, jedoch nicht begrenzt. Dabei sind die Temperaturen in Grad Celsius angegeben, die Eindampfungen erfolgten unter vermindertem Druck (annähernd 15 mmHg), wenn nicht anders angegeben, und der eingesetzte Petrolether hatte einen Siedepunkt von 60 bis 80 °C.

Beispiel 1

3,4 g 2-Dimethylaminoethanthiol-Hydrochlorid wurden zu einer gerührten Suspension von 2,32 g Natriumhydrid (50 % Gew/Gew-Dispersion in Mineralöl) in 25 ml Dimethylformamid bei 0 bis 5° gegeben. Als der gesamte Wasserstoff entwichen war, wurden 4,0 g 2-Chlor-3-isopropylchinolin hinzugegeben und das Gemisch 5 Stunden bei 80° erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch in 500 ml Eiswasser gegossen und mit 3 x 120 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde nacheinander mit 100 ml Wasser und 100 ml gesättigter Salzlösung gewaschen und dann über $MgSO_4$ getrocknet. Die Ethylacetatlösung wurde anschließend verdampft und das verbliebene Öl auf 70 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert und mit steigenden Konzentrationen Chloroform in Petrolether eluiert. Das mit 20 % Vol/Vol-Chloroform in Petrolether erhaltene Eluat wurde eingedampft, das restliche Öl in Diethylether gelöst und etherische Salzsäure hinzugesetzt, bis die Fällung beendet war. Der feste Rückstand wurde durch Filtration gesammelt

und aus Ethanol-Diethylether umkristallisiert. Man erhielt 2-(2-Dimethylaminoethylthio)-3-isopropylchinolin-Hydrochlorid Schmelzpunkt 164-167°.

Das als Ausgangsprodukt eingesetzte 2-Chlor-3-isopropylchinolin erhielt man auf folgende Weise.

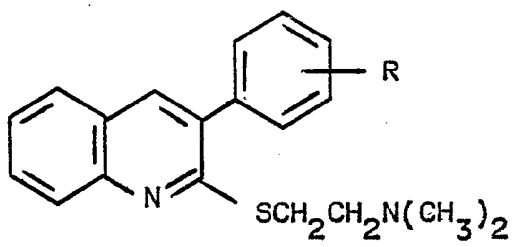
15,2 ml Dimethylformamid wurden tropfenweise unter Rühren zu 85 ml Phosphoroxylchlorid bei 0 bis 5° gegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei 0 bis 5° gerührt, anschließend 16 Stunden bei 75° erhitzt, abgekühlt, in 3 l Eiswasser gegossen und mit 4 x 250 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde nacheinander mit 200 ml Wasser und 200 ml Salzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Die Ethylacetatlösung wurde eingedampft, das verbliebene Öl auf 500 g Silicagel (Merck, Typ 7739) chromatografiert und mit steigenden Konzentrationen von Chloroform in Petrolether eluiert. Das erhaltene Eluat (mit 30 % Vol/Vol-Chloroform in Petrolether) wurde eingedampft, und man erhielt 2-Chlor-3-isopropylchinolin als viskoses Öl, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

Beispiele 2 bis 5

Beispiel 2
58,40 g 2-Dimethylaminoethyl-Hydrochlorid (80 % Gew/Gew) wurden zu einer Suspension von 31,68 g Natriumhydrid (50 % Gew/Gew-Dispersion in Mineralöl) in 500 ml Dimethylformamid bei 0 bis 5° gegeben. Nachdem der gesamte Wasserstoff entwichen war, wurde eine Lösung von 72,70 g 2-Chlor-3-phenylchinolin in 100 ml Dimethylformamid hinzugegeben und das Gemisch 5 Stunden bei 75° erhitzt und gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in 4000 ml Eiswasser gegossen

und mit 6 x 500 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde nacheinander mit 1000 ml Wasser und 1000 ml gesättigter Salzlösung gewaschen und anschließend über $MgSO_4$ getrocknet. Die Ethylacetatlösung wurde eingedampft, das verbliebene Öl auf 1200 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert und mit steigenden Konzentrationen von Chloroform in Petrolether eluiert. Das erhaltene Eluat (mit 10 % Vol/Vol Chloroform in Petrolether) wurde eingedampft. Der verbliebene Feststoff wurde in 800 ml Ethanol gelöst und mit 25,2 ml konzentrierter Salzsäure behandelt. Ethanol wurde abgedampft und der ölige Rest mit Toluol azetrop destilliert. Der erhaltene Feststoff wurde aus Ethanol-Diethylether umkristallisiert, mit wenig kaltem Aceton gewaschen und filtriert. Man erhielt als Feststoff 2-(2-Dimethylaminoethylthio)-3-phenylchinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 195-198°.

Das obige Verfahren wurde unter Verwendung des entsprechenden 2-Chlor-3-(subst.Phenyl)chinolin-Derivates als Ausgangsprodukt wiederholt, und man erhielt die folgenden Verbindungen:



Beispiel	R	Salz	Schmelzpunkt
3	p-F	HCl.¼H_2O	198-201
4	p-CH_3	HCl	165-166
5	o-OCH_3	HCl	214-216

Die 2-Chlor-3-(subst.Phenyl)chinolinderivate, die als Ausgangsprodukt eingesetzt wurden, erhielt man auf folgende Weise:

Herstellung der Anilide

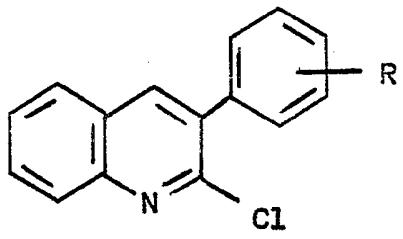
Ein Gemisch von 10 g o-Methoxyphenylessigsäure, 10 ml Oxalylchlorid und 2 Tropfen Dimethylformamid wurde bei Umgebungstemperatur 16 Stunden gerührt. Das überschüssige Oxalylchlorid wurde abgedampft, der Rest in 20 ml Methylendichlorid gelöst und tropfenweise unter Rühren zu 5,6 g einer eisgekühlten Anilinlösung und 6,1 g Triethylamin in 50 ml Methylendichlorid gegeben. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 16 Stunden gerührt, nacheinander mit 25 ml 2 M Salzsäure und 2 x 25 ml Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Methylendichlorid wurde abgedampft und der Rest aus Ethylenacetat/Petrolether umkristallisiert. Man erhielt o-Methoxy-phenylacetanilid, Schmelzpunkt 204-206 °C.

Auf ähnliche Weise wurden erhalten:

p-Fluorphenylacetanilid, Schmelzpunkt 128-131° (kristallisiert aus Toluol); p-Tolylacetanilid, Schmelzpunkt 144-147° (kristallisiert aus Toluol).

Herstellung der Chlorchinolinderivate

Die folgenden Verbindungen erhielt man unter Einsatz der entsprechenden Anilid-Derivate als Ausgangsprodukt in analoger Weise wie im Beispiel 1 für die Herstellung von 2-Chlor-3-isopropylchinolin beschrieben:



R	Schmelzpunkt
p-F	88-90
p-CH_3	Öl
o-OCH_3	84-85

Beispiel 6

1,92 g einer 50 % Gew./Gew.-Dispersion Natriumhydrid in Mineralöl wurde zu einer Lösung von 4,74 g 3-Phenylchinolin-2-thion in 50 ml Dimethylformamid bei Umgebungstemperatur gegeben. Nachdem der gesamte Wasserstoff entwichen war, wurden 2,6 g 2-Methylaminoethylchlorid hinzugegeben und das Gemisch bei Umgebungstemperatur 20 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 600 ml Wasser gegossen und mit 2 x 100 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde mit 2 x 50 ml Wasser gewaschen und anschließend über $MgSO_4$ getrocknet.

Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rest in 75 ml Diethylether gelöst und mit etherischer Salzsäure bis zur beendeten Fällung behandelt. Das Gemisch wurde filtriert und der feste Rückstand aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhielt 2-(2-Methylaminoethylthio)-3-phenylchinolin-Hydrochlorid-Hemihydrat, Schmelzpunkt 168-170°.

Ein Gemisch von 3,4 g 2-Chlor-3-phenylchinolin und 1,2 g Thioharnstoff in 20 ml Ethanol wurde eine Stunde am Rückfluß gehalten. Dann ließ man die Lösung auf Umgebungstemperatur abkühlen und setzte 10 ml Diethylether hinzu. Der ausgefällte Feststoff wurde abfiltriert, in 70 ml M-Natriumhydroxid dispergiert und 2 Stunden auf dem Dampfbad erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2 M Salzsäure angesäuert. Das erhaltene Gemisch wurde abfiltriert und der feste Rest mit 50 ml heißem Ethanol gerührt und abfiltriert. Man erhielt als festen Rückstand 3-Phenylchinolin-2-thion, Schmelzpunkt 242-244°.

Beispiel 7

Eine Lösung von 2,2 g 2-(2-Oxopropylthio)-3-phenylchinolin in 50 ml trockenem Ethanol wurde zu einem Gemisch von Dimethylamin in Ethanol (1 ml einer 33 % Gew./Vol.-Lösung) und 0,7 g Eisessig gegeben. Dann gab man 0,3 g Cyanborhydrid hinzu. Das Gemisch wurde 18 Stunden bei Umgebungstemperatur in Anwesenheit von 0,5 g eines Molekularsiebs (Typ 3 A) gerührt. Dann wurde mehr Dimethylaminlösung in Ethanol (1,3 ml einer 33 % Gew./Vol.-Lösung), 0,9 g Eisessig und 0,3 g Cyanborhydrid hinzugegeben und das Gemisch 24 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Molekularsieb wurde abfiltriert und die Lösung eingedampft. Dann setzte man 20 ml 2 M Salzsäurelösung zu dem Rest hinzu und wusch das Gemisch mit 20 ml Ethylacetat. Die wäßrige Phase wurde mit 25 ml 2 M Natriumhydroxidlösung basisch gemacht und mit 3 x 50 ml Diethylether extrahiert. Der Diethyletherextrakt wurde mit 50 ml Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Die Diethyletherlösung wurde eingedampft und der Rest auf 75 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit steigenden Konzentra-

tionen von Chloroform in Petrolether. Das mit 20 % Vol./Vol. Chloroform in Petrolether erhaltene Eluat wurde eingedampft. Der verbliebene Rest wurde in 20 ml Diethylether gelöst und etherische Salzsäure hinzugegeben bis die Fällung beendet war. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhielt 2-(2-Dimethylaminopropylthio)-3-phenylchinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 158-160°.

Das als Startverbindung eingesetzte Chinolinderivat erhielt man auf folgende Weise:

3,5 g 3-Phenylchinolin-2-thion wurden portionsweise zu einer gerührten Suspension von Natriumhydrid (0,72 g einer 50 % Gew./Gew.-Dispersion in Mineralöl) in 50 ml Dimethylformamid bei Umgebungstemperatur gegeben. Nachdem der gesamte Wasserstoff freigesetzt war, wurden 1,5 g Chloraceton hinzugegeben und das Gemisch bei Umgebungstemperatur 18 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in 400 ml Wasser gegossen und mit 2 x 100 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde mit 2 x 50 ml Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand auf basischem Aluminiumoxid (100 g Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit steigenden Konzentrationen Chloroform in Petrolether. Das erhaltene Eluat mit 10 % Vol./Vol. Chloroform in Petrolether wurde eingedampft. Man erhielt 2-(2-Oxopropylthio)-3-phenylchinolin, Schmelzpunkt 88-90°.

Beispiel 8

1,5 ml 10 bis 10,2 M Boran-Dimethylsulfidkomplex wurden tropfenweise zu einer Lösung von 2 g 2-[1-(Dimethylcarbamoyl)ethylthio]-3-phenylchinolin in 50 ml trockenem

Tetrahydrofuran bei Umgebungstemperatur gegeben. Das Gemisch wurde dann unter Rückfluß 6 Stunden gleichmäßig erhitzt. 20 ml Methanol wurden hinzugegeben, das Gemisch 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und dann 2 Stunden am Rückfluß gehalten. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und ein Überschuß einer gesättigten Salzsäurelösung in Diethylether wurde zu dem öligen Rest gegeben. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und das restliche Öl in 20 ml Wasser gelöst, mit 10 ml 2 M Natriumhydroxidlösung basisch gemacht und mit 3 x 20 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde mit 20 ml Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Die Lösung wurde eingedampft, das verbliebene Öl auf 20 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit steigenden Konzentrationen Chloroform in Petrolether. Das mit 50 % Vol./Vol. Chloroform in Petrolether erhaltene Eluat wurde eingedampft, das verbleiebene Öl in 20 ml Diethylether gelöst und etherische Salzsäure hinzugegeben, bis die Fällung beendet war. Der feste Rückstand wurde durch Filtration gesammelt und aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhielt 2-[1-(Dimethylaminoethyl)ethylthio]-3-phenylchinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 197-200°.

Das als Ausgangsprodukt eingesetzte Chinolinderivat erhielt man wie folgt:

4,74 g 3-Phenylchinolin-2-thion (siehe Beispiel 6) wurden portionsweise zu einer gut gerührten Suspension von 1,06 g Natriumhydrid (50 % Gew./Gew.-Dispersion in Mineralöl) in 25 ml Dimethylformamid bei 0 bis 5° gegeben. Nachdem der gesamte gasförmige Wasserstoff entwichen war, wurden 2,19 g 2-Chlor-N,N-dimethylacetamid hinzugesetzt und das

15 NOV. 1982 * 047648

Gemisch 2 Stunden bei 80° erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in 300 ml Wasser gegossen und mit 4 x 50 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde mit 50 ml Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der verbliebene Rest auf 70 g basischem Aluminiumhydroxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert und mit steigenden Konzentrationen Chloroform in Petrolether eluiert. Das erhaltene Eluat mit 20 % Vol./Vol. Chloroform in Petrolether wurde eingedampft und der verbliebene Feststoff aus Ethylacetat/Petrolether umkristallisiert. Man erhielt 2-(Dimethylcarbamoylmethylthio)-3-phenylchinolin, Schmelzpunkt 86-89°.

Zu einer Lösung von Lithium-di-isopropylamid [hergestellt aus 6,2 ml Diisopropylamin und 24,7 ml n-Butyllithium (1,7 M Lösung in Hexan) in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -78° unter Argon] wurden eine Lösung bestehend aus 6,6 g 2-(Dimethylcarbamoylmethylthio)-3-phenylchinolin in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran bei -60° gegeben. Das Gemisch wurde dann 15 Minuten bei -60° gerührt, 2,7 ml Jodmethan hinzugesetzt und das Gemisch bis zur Erreichung der Umgebungstemperatur stehen gelassen. Anschließend gab man 2,6 ml Eisessig und danach 200 ml Wasser hinzu. Die Tetrahydrofuranphase wurde abgetrennt und aufgehoben und die wäßrige Schicht mit 2 x 30 ml Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetat- und Tetrahydrofuranphasen wurden zusammengegeben und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wurde das restliche Öl auf 100 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit steigenden Konzentrationen Chloroform in Petrolether. Aus dem erhaltenen Eluat mit 20 % Vol./Vol. Chloroform in Petrolether ergab sich nach Eindampfen 2-[1-(Dimethyl-

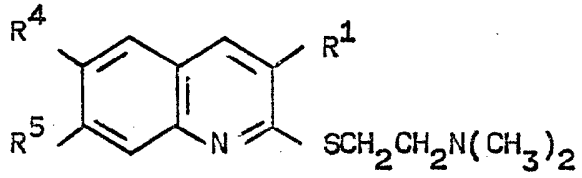
carbamoyl)ethylthio]-3-phenylchinolin als viskoses Öl, das ohne weitere Reinigung weiterverwendet wurde.

Beispiel 9

Eine Lösung von 1,7 g 2-Dimethylaminoethylthiol-Hydrochlorid in 25 ml Dimethylformamid wurde tropfenweise zu einer Suspension von 0,5 g Natriumhydrid in einer Lösung von 2,0 g 2-Chlor-3-cyclopropylchinolin in 25 ml Dimethylformamid bei 0 bis 5° gegeben. Das Gemisch wurde 4 Stunden auf 80° erwärmt, in 200 ml Eiswasser gegossen und dann mit 3 x 100 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde nacheinander mit 100 ml gesättigter Salzlösung und 3 x 100 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde auf 200 g Silicagel (Merck 9385) chromatografiert unterEinsatz von 10 % Vol./Vol. Methanol in Ethylacetat als Eluierungsmittel. Die entsprechende Fraktion (durch Dünnschichtchromatografie bestimmt) wurde eingedampft, in Methanol gelöst, und ein Äquivalent wasserfreie Oxalsäure wurde hinzugegeben. Das Lösungsmittel wurde dann abgedampft und der Rückstand aus Methanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhielt 3-Cyclopropyl-2-(2-dimethylaminoethylthio)-chinolin-Hydrogenoxalat, Schmelzpunkt 158°.

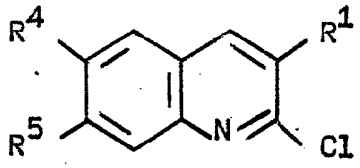
Das oben genannte Verfahren wurde wiederholt unter Einsatz der entsprechenden 2-Chlorchinolinderivate als Ausgangsprodukt, um die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen zu erhalten. Wo aufgeführt, wurde das Hydrochloridsalz hergestellt unter Verwendung von Salzsäure anstelle von Oxalsäure.

15 NOV 1989 * 047842



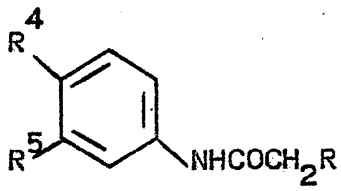
Beispiel	R^1	R^4	R^5	Salz	Schmelzpunkt
10	n-Propyl	H	H	Hydrogenoxalat	164-6
11	o-Methoxyphenyl	Methyl	H	Hydrogenoxalat	164
12	n-Butyl	H	H	Hydrogenchlorid	164-6
13	s-Butyl	H	H	Hydrogenoxalat	153-5
14	2-Pyridyl	H	H	Hydrogenoxalat	134-6
15	2-Thienyl	H	H	Hydrogenoxalat	184-94
16	3-Thienyl	H	H	Hydrogenoxalat	167-9
17	2-Methyl-4-thiazolyl	H	H	Hydrogenoxalat	167
18	Phenyl	H	Methoxy	Dihydrochlorid	84-5
19	Phenyl	Methoxy	H	Hydrogenoxalat	176-8
20	Phenyl	H	n-Propoxy	Hydrogenoxalat	174-5
21	Phenyl	H	Methyl	Hydrogenoxalat	210-2
22	Phenyl	H	Br	Hydrogenoxalat	216-8
23	Phenyl	Cl	H	Hydrogenoxalat	200-2
24	Phenyl	Br	H	Hydrogenoxalat	208-10

Einige 2-Chlorchinolinderivate, die als Ausgangsverbindungen eingesetzt werden, sind neue Verbindungen. Sie können aus den entsprechenden Aniliden nach dem im Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt werden, wobei man die folgenden Verbindungen erhält:



R^1	R^4	R^5	Schmelzpunkt
n-Propyl	H	H	31
Cyclopropyl	H	H	Öl
s-Butyl	H	H	Öl
2-Pyridyl	H	H	79-82
2-Thienyl	H	H	Öl
3-Thienyl	H	H	Öl
2-Methyl-4-thiazolyl	H	H	117-9
Phenyl	H	Methoxy	126-8
Phenyl	Methoxy	H	Öl
Phenyl	H	n-Propoxy	65-7
Phenyl	H	Methyl	68-70

Die folgenden neuen Anilide werden, wie im Beispiel 1 beschrieben, hergestellt:



R	R^4	R^5	Schmelz/Siedepunkt
o-Methoxy-phenyl	Methyl	H	86
3-Thienyl	H	H	123-5
Phenyl	H	Pr^nO	Sp. 95-8/0.5 mm

Herstellung von α-(2-Methyl-4-thiazolyl)acetanilid

Eine Lösung von 6,4 g α-(2-Methyl-4-thiazolyl)essigsäure und 3,6 ml Anilin in 50 ml trockenem Methylendichlorid wurde bei Umgebungstemperatur gerührt und 9 g Dicyclohexylcarbodicinid in 1 g-Portionen über 30 Minuten hinzugegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der feste Rückstand wurde aus wäßrigem Ethanol umkristallisiert, um zu dem Anilid zu gelangen; Schmelzpunkt 124°.

Herstellung der 6- und 7-Halogen-2-chlor-3-phenylchinoline

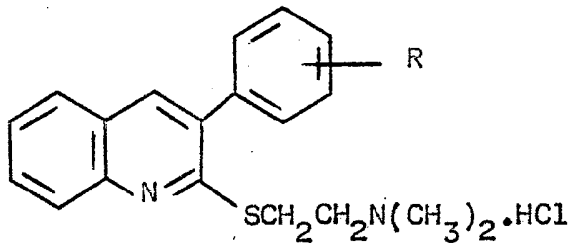
Das in diesem Beispiel beschriebene Verfahren zur Herstellung der 2-Chlorchinolinderivate ist ungeeignet, wenn die Anilinkomponente mit einem Halogensubstituenten substituiert ist. In einem solchen Falle ist nach folgendem Verfahren zu arbeiten:

7,6 g 6-Chlor-3-phenylchinolin-2-on und 100 ml Phosphoroxychlorid wurden zusammen unter Rückfluß 2 Stunden erhitzt. Dann wurde das Reaktionsgemisch in 1000 ml Eiswasser gegossen und mit 3 x 100 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde mit 3 x 50 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der erhaltene Feststoff wurde aus Ethanol umkristallisiert, und man erhielt 2,6-Dichlor-3-phenylchinolin, Schmelzpunkt 147-149°.

Ähnlich hergestellt wurden 6-Brom-2-chlor-3-phenylchinolin, Schmelzpunkt 136-137°, und 7-Brom-2-chlor-3-phenylchinolin (als Gemisch mit dem 5-Bromisomeren). Die als Ausgangsprodukt verwendeten substituierten Chinoline wurden nach dem Verfahren von Manimaran und Ramakrishnan hergestellt (beschrieben in Indian Journal of Chemistry, 1979, 188, 324-330) und ohne Reinigung eingesetzt.

Beispiele 25 bis 38

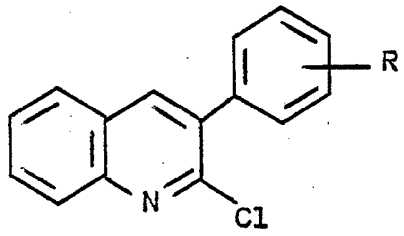
Das im Beispiel 2 beschriebene Verfahren wurde wiederholt. Die äquivalenten Mengen des entsprechenden 2-Chlor-3-(substituiertes Phenyl)chinolin als Ausgangsprodukt wurden verwendet. Man erhielt dabei die folgenden Verbindungen:



Beispiel Nr.	R	Schmelzpunkt
25	m-Methoxy	191-3
26	p-Methoxy	194-5
27	p-Chlor	209-11
28	p-Brom	216-8
29	p-n-Propoxy	156-62
30	p-Cyan	251-2
31	p-Trifluormethyl	220-2
32	2,5-Dimethoxy	205
33	p-Methylthio	208-11
34	o-Methyl	207-9
35	o-Fluor	187-9

Beispiel Nr.	R	Schmelzpunkt
36	o-Chlor	210-2
37	m-Fluor	169-71
38	m-Methyl	157-9

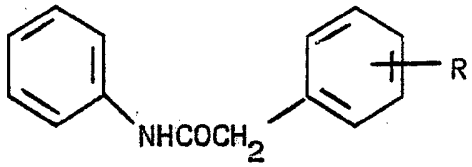
Die als Ausgangsprodukt in den Beispielen 25 bis 38 eingesetzten 2-Chlorchinolinderivate erhielt man aus den entsprechenden Aniliden in analoger Weise, wie im Beispiel 1 beschrieben.



R	Schmelzpunkt
m-Methoxy	Öl
p-Methoxy	87-8
p-Chlor	90-2
p-Brom	96-8
p-n-Propoxy	Öl
p-Cyan	112-4
p-Trifluormethyl	89-92
2,5-Dimethoxy	102-4
p-Methylthio	105-8
o-Methyl	93-5
o-Fluor	111-3
o-Chlor	116-8
m-Fluor	50-2
m-Methyl	77-8

15 NOV 1989 * 0476

Die folgenden neuen Anilide, die als Ausgangsverbindungen für die Herstellung der entsprechenden 2-Chlorchinoline dienten, wurden aus Anilin und der entsprechenden substituierten Phenylessigsäure nach dem im Beispiel 2 beschriebenen Verfahren hergestellt.



R	Schmelzpunkt
m-Methoxy	107-0
p-Methoxy	115-6
p-n-Propoxy	115
p-Trifluormethyl	154-6
2,5-Dimethoxy	118
p-Methylthio	115-7
o-Fluor	127-9
m-Fluor	104-7
m-Methyl	77-8

Beispiele 39 und 40

Das im Beispiel 2 beschriebene Verfahren wurde wiederholt unter Verwendung einer äquivalenten Menge 2-Aminoethanthiol-Hydrochlorid anstelle von 2-Dimethylaminoethanthiol-Hydrochlorid. Man erhielt 2-(2-Aminoethylthio)-3-phenylchinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 232-237° (Beispiel 39) und 2-(2-Aminomethylthio)-3-(o-methoxyphenyl)chinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 180° (Beispiel 40).

Beispiele 41 und 42

Das im Beispiel 6 beschriebene Verfahren wurde wiederholt unter Verwendung einer äquivalenten Menge 3-n-Butylchinolin-2-thion oder 3-(o-Methoxyphenyl)chinolin-2-thion als Startverbindung anstelle von 3-Phenylchinolin-2-thion. Man erhielt 3-n-Butyl-2-(2-Methylaminoethylthio)chinolin-Hydrogenoxalat, Schmelzpunkt 167-169° (Beispiel 41) und 3-(o-Methoxyphenyl)-2-(2-methylaminoethylthio)chinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 210° (Beispiel 42) in entsprechender Weise.

Beispiel 43

Das im Beispiel 2 beschriebene Verfahren wurde wiederholt unter Verwendung einer äquivalenten Menge 2-Diethylaminoethanthiol-Hydrochlorid anstelle von 2-Dimethylaminoethanthiol-Hydrochlorid. Man erhielt 2-(2-Diethylaminoethylthio)-3-phenylchinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 144-146°.

Beispiel 44

0,37 ml Boran-Dimethylsulfidkomplex wurden tropfenweise zu einer Lösung von 0,5 g 2-(2-N-Acetyl-N-methylaminoethylthio)-3-phenylchinolin in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran unter einer Argonatmosphäre gegeben. Das Gemisch wurde unter Rückfluß 4 Stunden erhitzt und dann abgekühlt. 2 ml Methanol wurden hinzugesetzt und das Gemisch 16 Stunden bei Umgebungstemperatur stehen gelassen. Anschließend wurde das Lösungsmittel abgedampft, der verbliebene Rest mit 10 ml 2 M Salzsäure und 5 ml Methanol versetzt und das Gemisch auf einem Dampfbad 1,5 Stunden erhitzt. Die Lösung wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, mit festem Natriumhydrogenkarbonat basisch gemacht und mit 3 x 15 ml Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit 3 x 10 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und unter

vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde auf 80 g Silicagel (Merck 9385) unter Verwendung von 10 % Vol./Vol. Methanol in Ethylacetat als Eluierungsmittel chromatografiert. Die gewünschte Fraktion wurde gesammelt und eingedampft. Der Rest wurde in Methanol gelöst und mit 0,064 g wasserfreier Oxalsäure versetzt. Das erhaltene Gemisch wurde abfiltriert und der feste Rückstand aus Methanol/Ether umkristallisiert. Man erhielt 2-(2-N-Ethyl-N-methylaminoethylthio)-3-phenylchinolin-Hydrogenoxalat-Hemihydrat, Schmelzpunkt 179-181°.

Das als Ausgangsprodukt eingesetzte 2-(2-N-Acetyl-N-methylaminoethylthio)-3-phenylchinolin erhielt man auf folgende Weise:

0,2 ml Acetylchlorid wurden zu einer Lösung von 0,8 g 2-(2-Methylaminoethylthio)-3-phenylchinolin in 25 ml Methylendichlorid und 0,56 ml Triethylamin gegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gehalten, nacheinander mit 3 x 10 ml 2 M Salzsäure und 3 x 10 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und bis zur Trockne eingeengt. Man erhielt das N-Acetylderivat, das ohne Reinigung weiterverwendet wurde.

Beispiel 45

12 ml einer 1 M Lösung von Tetra-n-butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran wurden zu einer Lösung von 3,5 g 2-{trans-2-[2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonylamino]-cyclopropylthio}-3-phenylchinolin in 35 ml trockenem Acetonitril gegeben und das Gemisch bei 50° unter Argon 5 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde abgekühlt, das Lösungsmittel abgedampft und das verbliebene Öl zwischen 70 ml Ethyl-

acetat und 35 ml Wasser aufgeteilt. Das Gemisch wurde getrennt und die organische Phase mit 2 x 30 ml Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, das verbliebene braune Öl (2,7 g) auf basischem Aluminiumoxid (180 g, Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit 30 % Vol./Vol. Chloroform in Petrolether. Man erhielt 2-(trans-2-Aminocyclopropylthio)-3-phenylchinolin als fahlgelbes Öl, das ein Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 140° ergab.

Das als Ausgangsprodukt verwendete Chinolinderivat erhielt man wie folgt:

6,40 g 3-Phenylchinolin-2-thion wurden portionsweise zu einer gerührten Suspension von Natriumhydrid (1,34 g einer 50 % Gew./Gew.-Dispersion in Mineralöl) in 43 ml trockenem Dimethylformamid bei 0 bis 5° unter Argon gegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt und dann eine Lösung eines cis/trans-Gemisches von 5,17 g Ethyl-2-bromcyclopropancarboxylat in 10 ml Dimethylformamid hinzugegeben. Das Gemisch wurde 2½ Stunden bei 90° gerührt, auf 10° abgekühlt und in ein Gemisch von 700 ml Wasser und 250 ml gesättigter Salzlösung gegossen. Das Gemisch wurde mit 5 x 120 ml Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit 200 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das verbliebene gelbe Öl wurde auf 210 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit Petrolether. Man erhielt 2-(trans-2-Ethoxycarbonylcyclopropylthio)-3-phenylchinolin, Schmelzpunkt 94-94,5° (kristallisiert aus Isopropanol).

Eine Lösung aus 0,37 g Natriumhydroxid in 3,6 ml Wasser wurde zu einer Lösung von 2,43 g des oben genannten Ethoxycarbonylderivates in 90 ml t-Butanol gegeben. Das Gemisch wurde 16 Stunden bei 20° und dann 5 Stunden bei 40° gerührt. Dann ließ man es auf Umgebungstemperatur abkühlen, goß es in ein Gemisch von 400 ml Wasser und 200 ml gesättigter Salzlösung und wusch es mit 100 ml Diethylether. Anschließend wurde die wäßrige Phase auf 5° abgekühlt, mit verdünnter Salzsäure auf pH 3 angesäuert und mit 5 x 150 ml Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wurde über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der verbliebene Feststoff wurde aus Ethylacetat (Petrolether umkristallisiert). Man erhielt 2-(trans-2-Carboxycyclopropylthio)-3-phenylchinolin, Schmelzpunkt 168,5-169,5°.

Eine Lösung von 3,26 g 2-(trans-2-Carboxycyclopropylthio)-3-phenylchinolin, 2,21 ml Diphenylphosphorylazid und 1,43 ml Triethylamin in 65 ml trockenem Toluol wurden unter Argon 2 Stunden bei 90° gerührt. 1,53 ml 2-(Trimethylsilyl)ethanol wurden hinzugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 16 Stunden bei 90° gerührt. Das Gemisch wurde dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt, mit 2 x 20 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Toluol unter vermindertem Druck entfernt. Das verbliebene braune Öl (5,5 g) wurde auf einer Säule mit 200 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) gereinigt durch Eluierung mit 20 % Vol./Vol. Chloroform in Petrolether. Man erhielt 2-{trans-2-[2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonylamino]-cyclopropylthio}-3-phenylchinolin als ein hellgelbes Öl, das durch Massenspektrometrie bestimmt wurde, molekulares Ion gleich 436, und durch NMR ($CDCl_3$-Lösung, 90 MHz) Multiplett 2,5 δ (2 H, Cyclopropanmethin).

Beispiel 46

3,2 ml einer 3,4 M Lösung Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid in Toluol wurden zu einer Lösung von 1,0 g 2-(2-N-Ethoxycarbonyl-N-methylaminoethylthio)-3-phenylchinolin in 3,2 ml Di-(2-methoxyethyl)ether bei 20° unter Argonatmosphäre gegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden auf 85° erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und das Lösungsmittel unter hohem Vakuum (annähernd 0,5 mm Hg) bei 20° abgedampft. Dem verbliebenen Rest wurden 10 ml Wasser und 10 ml 2 M Natriumhydroxid hinzugesetzt. Das Gemisch wurde mit 3 x 20 ml Methylendichlorid extrahiert. Der organische Extrakt wurde über Na_2SO_4 getrocknet, das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand auf 80 g Silicagel (Merck 9385) unter Verwendung von 5 % Vol./Vol. Methanol in Ethylacetat chromatografiert. Man erhielt 2-(2-Dimethylaminoethylthio)-3-phenylchinolin, das mit dem Produkt von Beispiel 2 identisch war.

Das als Ausgangsprodukt verwendete Ethoxycarbonylderivat wurde folgendermaßen hergestellt:

0,5 ml Ethylchloroformat wurden zu einer Lösung von 2-(2-Methylaminoethylthio)-3-phenylchinolin in 20 ml Methylendichlorid und 1,15 ml Triethylamin gegeben und das Gemisch bei Umgebungstemperatur 1 Stunde gehalten. Dann wurde es nacheinander mit 3 x 100 ml 2 M Salzsäure und 3 x 10 ml Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der verbliebene Rest wurde aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt 2-(2-N-Ethoxycarbonyl-N-methylaminoethylthio)-3-phenylchinolin, Schmelzpunkt 99-101°.

Beispiel 47

0,88 g 2-Dimethylaminoethanthiol-Hydrochlorid wurden zu einer Suspension von Natriumhydrid (1,1 g einer 50 % Gew/Gew.-Dispersion in Mineralöl) in 50 ml Dimethylformamid bei 0 bis 5° gegeben. Nachdem der gesamte Wasserstoff freigesetzt war, wurde eine Lösung von 1,6 g 2-Chlor-3-p-hydroxyphenylchinolin in 10 ml Dimethylformamid hinzugegeben und das Gemisch bei Umgebungstemperatur 16 Stunden gerührt. Zusätzlich wurden 0,32 g 2-(Dimethylaminoethanthiol-Hydrochlorid, gefolgt von einer Suspension von Natriumhydrid (0,4 g einer 50 % Gew./Gew.-Dispersion in Mineralöl) hinzugesetzt und das Gemisch 2 Stunden auf 65° erhitzt. Dann wurde die Lösung auf Umgebungstemperatur abgekühlt, in 500 ml Wasser gegossen und mit 2 M Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Die Lösung wurde anschließend mit gesättigter Bikarbonatlösung auf pH 8 eingestellt und mit 2 x 100 ml Ethylether extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde mit 2 x 50 ml Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 200 ml Diethylether gelöst und etherische Salzsäure hinzugesetzt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der verbliebene Rest aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhielt 2-(2-Dimethylaminoethylthio)-3-(p-hydroxyphenyl)chinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 220-222°.

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte Chinolinderivat erhielt man wie folgt:

Ein Gemisch von 6,2 g p-Acetoxyphenylessigsäure, 10 g Oxalylchlorid und 2 Tropfen Dimethylformamid wurden bei Umgebungstemperatur 16 Stunden gerührt. Das überschüssige Oxalylchlorid wurde abgedampft, der verbliebene Rest in

50 ml Methylenchlorid gelöst und die Lösung tropfenweise zu einer gerührten, eiskalten Lösung von 3 g Anilin und 3,2 g Triethylamin in 50 ml Methylenchlorid gegeben. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 3 Stunden gerührt und anschließend nacheinander mit 25 ml 2 M Salzsäure, 25 ml Wasser, 10 ml gesättigter Natriumkarbonatlösung und 2 x 25 ml Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der verbliebene Rest, bestehend aus p-Acetoxyphenylacetanilid, ohne weitere Reinigung weiterverwendet.

1,7 g Dimethylformamid wurden tropfenweise unter Rühren zu 10 ml Phosphoroxychlorid bei 0 bis 5° gegeben. Dann wurden 4 g -p-Acetoxyphenylacetanilid hinzugesetzt und das Gemisch 16 Stunden auf 75° erhitzt, auf Umgebungstemperatur abgekühlt, in 600 ml Wasser gegossen und mit 3 x 100 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde nacheinander mit 25 ml gesättigter Natriumcarbonatlösung und 2 x 25 ml Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und das restliche Öl auf 200 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit steigenden Konzentrationen Chloroform in Petrolether, gefolgt von Methanol in Chloroform. Das erhaltene Eluat mit 1 % Vol./Vol. Methanol in Chloroform wurde eingedampft und der Rest aus Ethylacetat/Petrolether umkristallisiert. Man erhielt 2-Chlor-3-(p-hydroxyphenyl)-chinolin, Schmelzpunkt 164-166°.

Beispiel 48

0,68 g einer 50 % Gew./Gew.-Dispersion Natriumhydrid in Mineralöl wurden zu einer Lösung von 1,6 g 3-Phenylchinolin-2-thion in 10 ml Dimethylformamid bei Umgebungstemperatur

gegeben. Nachdem der gesamte Wasserstoff freigesetzt war, wurden 1,2 g trans-2-Chlorcyclohexylamin-Hydrochlorid hinzugegeben und das Reaktionsgemisch bei 60° 20 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, mit 100 ml Wasser verdünnt und mit 2 x 30 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde mit 2 x 10 ml Wasser gewaschen und dann über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der verbliebene Rest auf 100 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit steigenden Konzentrationen Chloroform in Petrolether, gefolgt von Chloroform. Das Chloroformeluat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Diethylether gelöst, und es wurde etherische Salzsäure bis zur Beendigung der Fällung hinzugegeben. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Man erhielt 2-(trans-2-Aminocyclohexylthio)-3-phenylchinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 223-225°.

Beispiel 49

3,2 ml einer 37 % Gew./Vol.-Lösung Formaldehyd in Wasser wurden zu einer Lösung von 1,7 g 2-(trans-2-Aminocyclohexylthio)-3-phenylchinolin in 4 ml Ameisensäure bei Umgebungstemperatur gegeben. Das Gemisch wurde unter Rückfluß 16 Stunden erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und in 50 ml Wasser gegossen. Mit Hilfe von 2 N Natriumhydroxidlösung wurde das Gemisch auf pH 10 eingestellt und mit 3 x 15 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde mit 3 x 10 ml Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand auf 100 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann

Sorte III) chromatografiert, eluiert mit steigenden Konzentrationen Chloroform in Petrolether. Das erhaltene Eluat mit 20 % Vol./Vol. Chloroform in Petrolether wurde eingedampft. Der verbliebene Rest wurde in 25 ml Diethylether gelöst und etherische Salzsäure bis zur Beendigung der Fällung hinzugegeben. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Man erhielt 2-(trans-2-Dimethylaminocyclohexylthio)-3-phenylchinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 199-202°.

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 2-(trans-2-Aminocyclohexylthio)-3-phenylchinolin erhielt man nach dem im Beispiel 48 beschriebenen Verfahren bis zu der Stufe, wo das Chloroformeluat eingedampft wurde.

Beispiel 50

0,48 g Natriumhydrid (50 % Gew./Gew.-Dispersion in Mineralöl) wurden mit 25 ml Petrolether unter Argonatmosphäre gewaschen. Das Lösungsmittel wurde abdekantiert, 5 ml Dimethylsulfoxid hinzugegeben und das Gemisch für 1 Stunde auf 50° erwärmt. Dann wurde das Gemisch auf Umgebungstemperatur abgekühlt, und 0,18 ml Wasser wurden hinzugegeben, gefolgt von einer Lösung aus 1,3 g Methyl-N-[cis-2-(3-phenyl-2-chinolylthio)cyclohexyl]carbamat in 5 ml Dimethylsulfoxid. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei Umgebungstemperatur und 1,5 Stunden bei 50° gerührt. Dann wurde es auf Umgebungstemperatur abgekühlt, mit 100 ml Wasser verdünnt und mit 2 x 25 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde mit 2 x 10 ml Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand auf 100 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit stei-

genden Konzentrationen Chloroform in Petrolether. Das erhaltene Eluat mit 60 % Vol./Vol. Chloroform in Petrolether wurde eingedampft, der Rückstand in 50 ml Diethylether gelöst und etherische Salzsäure zur Lösung hinzugegeben, bis die Fällung beendet war. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Man erhielt 2-(cis-2-Aminocyclohexylthio)-3-phenylchinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 170-175° (Zers.).

Das als Ausgangsmaterial verwendete Carbamat erhielt man folgendermaßen:

0,24 g einer 50 % Gew./Gew.-Dispersion Natriumhydrid in Mineralöl wurden zu einer Lösung von 1,19 g 3-Phenylchinolin-2-thion in 10 ml Dimethylformamid bei Umgebungstemperatur gegeben. Nachdem der Wasserstoff vollständig freigesetzt war, wurden 1,4 g Methyl-N-(trans-2-iodcyclohexyl)carbamat hinzugesetzt und das Gemisch 4 Stunden bei 60° gerührt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, mit 100 ml Wasser gewaschen und mit 2 x 25 ml Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit 2 x 10 ml Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man einen gummiartigen Rückstand, der Methyl-N-[cis-2-(3-phenyl-2-chinolylthio)cyclohexyl]carbamat enthielt und ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Beispiel 51

Ein Gemisch von 0,65 g 3-(p-Cyanphenyl)-2-(2-dimethylaminoethylthio)chinolin-Hydrochlorid (siehe Beispiel 30), 25 ml t-Butanol und 0,6 g Kaliumhydroxid wurden 1 Stunde auf 40° erwärmt. Dann wurden dem Gemisch 20 ml Wasser hinzugesetzt

und t-Butanol abgedampft. Weitere 20 ml Wasser wurden hinzugegeben und das Gemisch mit 3 x 30 ml Chloroform extrahiert. Der Chloroformextrakt wurde mit 2 x 10 ml Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert, das kristalline Material in 50 ml Ethanol gelöst und die Lösung mit etherischer Salzsäure versetzt. Die Lösungsmittel wurden abgedampft und der Rückstand aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhielt 3-(p-Carbamoylphenyl)-2-(2-dimethylaminoethylthio)-chinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 253-255°.

Beispiel 52

6,87 g 3-(p-Carboxyphenyl)chinolin-2-thion wurden zu einer Suspension von 3,9 g Natriumhydrid (50 % Gew./Gew.-Dispersion in Mineralöl) in 50 ml Dimethylformamid bei 0 bis 5° gegeben. Nachdem der gesamte Wasserstoff freigesetzt war, wurden 3,5 g 2-Dimethylaminoethylchlorid-Hydrochlorid hinzugegeben und das Gemisch bei Umgebungstemperatur 16 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde in 300 ml Eiswasser gegossen, abfiltriert und das Filtrat mit 2 M Salzsäure auf pH 7 eingestellt. Das erhaltene Gemisch wurde abfiltriert und der feste Rückstand in 2 M Salzsäure in Methanol bei 0° gelöst. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der feste Rückstand aus Methanol/Ethylacetat umkristallisiert. Man erhielt 3-(p-Carboxyphenyl)-2-(2-dimethylaminoethylthio)chinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 246-247°.

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte Chinolinderivat erhielt man auf folgende Weise:

0,26 g 3-(p-Cyanphenyl)chinolin-2-thion wurden zu 2 ml

Bromwasserstoff (48 % Gew./Vol. wäßrige Lösung) gegeben und das Gemisch auf 140° 3 Stunden erhitzt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und in 20 ml Eiswasser gegossen. Das erhaltene Gemisch wurde filtriert, der feste Rückstand mit 20 ml heißem Ethanol 5 Minuten gerührt und dann abfiltriert. Man erhielt als festen Rückstand 3-(p-Carboxyphenylchinolin-2-thion, Schmelzpunkt > 300°.

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte Cyanderivat erhielt man folgendermaßen:

Ein Gemisch von 6,25 g 2-Chlor-3-(p-Cyanphenyl)chinolin (siehe Beispiel 30) und 1,8 g Thioharnstoff in 30 ml Ethanol wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann ließ man die Lösung auf Umgebungstemperatur abkühlen, filtrierte den ausgefällten Feststoff ab, dispergierte ihn in 100 ml 1 M Natriumhydroxidlösung und erhitzte die Dispersion 20 Minuten auf dem Dampfbad. Das Gemisch wurde dann mit 2 M Salzsäurelösung angesäuert. Das erhaltene Gemisch wurde filtriert, der feste Rückstand mit 75 ml heißem Ethanol 5 Minuten gerührt und das Gemisch abfiltriert. Auf diese Weise erhielt man als festen Rückstand 3-(p-Cyanphenyl)-chinolin-2-thion; Schmelzpunkt 284-289°.

Beispiel 53

2,35 ml Oxalylchlorid und 1 Tropfen Dimethylformamid wurden zu einer Lösung von 0,7 g 3-(p-Carboxyphenyl)-2-(2-dimethylaminoethylthio)chinolin in 30 ml Methylenchlorid gegeben. Das Gemisch wurde 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in 5 ml Dimethylformamid gelöst und die Lösung

4 Stunden auf 150° erhitzt. Das Gemisch wurde dann in 50 ml Eiswasser gegossen, die Lösung mittels gesättigter Kaliumkarbonatlösung auf pH 10 eingestellt und mit 3 x 20 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde mit 20 ml gesättigter Salzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in 10 ml Diethylether gelöst und etherische Salzsäure hinzugegeben, bis die Fällung beendet war. Das Gemisch wurde abfiltriert und der feste Rückstand aus Methanol/Ethylacetat umkristallisiert. Man erhielt 2-(2-Dimethylaminoethylthio)-3-(p-dimethylcarbamoylphenyl)-chinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 199-201°.

Beispiel 54

0,7 g 3-(p-Carboxyphenyl)-2-(2-dimethylaminoethylthio)-chinolin wurden zu einer Lösung von 1,5 ml Thionylchlorid in 20 ml Methanol bei 0° gegeben. Das Gemisch wurde 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und das Lösungsmittel danach abgedampft. Der feste Rückstand wurde aus Methanol/Ethylacetat umkristallisiert. Man erhielt 2-(2-Dimethylaminoethylthio)-3-(p-methoxycarbonylphenyl)-chinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 224-225°.

Beispiel 55

0,96 g Natriumhydrid (50 % Gew./Gew.-Dispersion in Mineralöl) wurden zu einer Lösung von 2,37 g 3-Phenylchinolin-2-thion in 100 ml Dimethylformamid bei Umgebungstemperatur gegeben. Nachdem der gesamte Wasserstoff freigesetzt war, wurden 1,84 g 2-Chlormethyl-1-methylpiperidin-Hydrochlorid hinzugegeben und das Gemisch bei Umgebungstemperatur 16 Stunden gerührt. Dann wurde das Gemisch in 750 ml Wasser gegossen und mit 2 x 150 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethyl-

acetatextrakt wurde mit 2 x 50 ml Wasser gewaschen und anschließend über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der verbliebene Rest auf 150 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit steigenden Konzentrationen Chloroform in Petrolether. Das erhaltene Eluat mit 20 % Vol./Vol. Chloroform in Petrolether wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml Diethylether gelöst und etherische Salzsäure bis zur beendeten Fällung hinzugesetzt. Der Feststoff wurde durch Filtration gesammelt und aus Ethanol/Diethylether umkristallisiert. Man erhielt 2-[(1-Methyl-2-piperidylmethylthio]-3-phenylchinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 198-200°.

Beispiel 56

Eine Lösung von 2,94 g 3-(p-Fluorphenyl)-2-(2-oxopropylthio)-chinolin in 120 g trockenem Ethanol wurde zu einem Gemisch von Dimethylamin in Ethanol (8,5 ml einer 33 % Gew./Vol. Lösung) und 1,1 ml Eisessig gegeben. Dann wurden 0,42 g Natriumcyanborhydrid hinzugegeben. Das Gemisch wurde 96 Stunden bei Umgebungstemperatur in Anwesenheit eines Molekularsiebes (2,0 g, Typ 3A) gerührt. Das Molekularsieb wurde abfiltriert und das Lösungsmittel verdampft. Dann wurden 25 ml 2 M Salzsäurelösung zu dem Rückstand gegeben und das Gemisch mit 20 ml Ethylacetat gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit 30 ml 2 M Natriumhydroxidlösung basisch gemacht und das Gemisch mit 3 x 50 ml Diethylether extrahiert. Der etherische Extrakt wurde mit 50 ml Salzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand mit 100 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit steigenden Konzentrationen Ethylacetat in Petrolether. Das erhaltene Eluat mit 10 % Vol./Vol.

Ethylacetat in Petrolether wurde eingedampft, der Rückstand in 25 ml Diethylether gelöst und etherische Salzsäure hinzugegeben, bis die Fällung beendet war. Der Feststoff wurde mittels Filtration gesammelt und aus Ethylacetat umkristallisiert. Man erhielt 2-(2-Dimethylaminopropylthio)-3-(p-fluprphenyl)chinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 176-178°.

Das als Ausgangsprodukt eingesetzte Chinolinderivat erhielt man folgendermaßen:

5,05 g 3-(p-Fluorphenyl)chinolin-2-thion wurden portionsweise zu einer gerührten Suspension von 1,0 g Natriumhydrid (50 % Gew./Gew.-Dispersion in Mineralöl) in 30 ml Dimethylformamid bei 0 bis 5° gegeben. Nachdem der gesamte Wasserstoff freigesetzt war, wurden 1,83 g Chloraceton hinzugegeben und das Gemisch 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde in 300 ml Eiswasser gegossen und mit 3 x 100 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde mit 75 ml Salzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Rückstand auf 200 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit steigenden Konzentrationen Ethylacetat in Petrolether. Das erhaltene Eluat mit 10 % Vol./Vol. Ethylacetat in Petrolether wurde eingedampft, und man erhielt 3-(p-Fluorphenyl)-2-(2-oxopropylthio)chinolin, Schmelzpunkt 95-96°.

Das 3-(p-Fluorphenyl)chinolin-2-thion selbst wurde auf folgende Weise erhalten:

Ein Gemisch von 6,03 g 2-Chlor-3-(p-fluorphenyl)chinolin (siehe Beispiel 3) und 1,8 g Thioharnstoff in 30 ml Ethanol wurden unter Rückfluß 2 Stunden erhitzt. Dann ließ man die Lösung auf Umgebungstemperatur abkühlen. Der ausgefällte Feststoff wurde abfiltriert, in 100 ml 1 M Natriumhydroxidlösung dispergiert und die Dispersion auf dem Dampfbad 20 Minuten erhitzt. Das Gemisch wurde mit 2 M Salzsäurelösung angesäuert und der feste Rückstand mit 75 ml heißem Ethanol 5 Minuten gerührt und dann filtriert. Man erhielt als festen Rückstand 3-(p-Fluorphenyl)-chinolin-2-thion, Schmelzpunkt 259-262°.

Beispiel 57

3,9 g (S)-2-(2-t-Butoxycarbonylaminopropylthio)-3-phenylchinolin wurden zu 6 M Salzsäure in 50 ml Ethylacetat gegeben und das Gemisch bei Umgebungstemperatur 1 Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, das verbliebene Öl in 100 ml Diethylether gelöst und mit 6 x 25 ml 1 M Salzsäure extrahiert. Der Salzsäureextrakt wurde auf pH 10 mit gesättigter Natriumkarbonatlösung eingestellt und mit 2 x 50 ml Diethylether extrahiert. Der Diethyletherextrakt wurde über $MgSO_4$ getrocknet und etherische Salzsäure bis zur beendeten Fällung hinzugegeben. Der feste Rückstand wurde durch Filtration gesammelt und aus Methanol/Ethylacetat umkristallisiert. Man erhielt (+)-(S)-2-(2-Aminopropylthio)-3-phenylchinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 223-224°; $[\alpha]_D^{25}$ + 39,7° (C, 0,78 in Methanol).

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte Chinolinderivat erhielt man auf folgende Weise:

15,7 g Di-t-butylkarbonat wurden zu einer Lösung von 5,0 g (+)-(S)-2-Amino-1-propanol in 13,2 ml Wasser und 6,6 ml

t-Butanol bei Umgebungstemperatur gegeben und das Gemisch bei dieser Temperatur 16 Stunden gerührt. Dann wurden 2 ml 1,1-Dimethylethylendiamin hinzugesetzt und das Gemisch bei Umgebungstemperatur 1 Stunde gerührt. Die Lösung wurde in 200 ml Wasser gegossen und mit 3 x 100 ml Diethylether extrahiert. Der etherische Extrakt wurde nacheinander mit 50 ml 1 M Salzsäure, 50 ml gesättigter Natriumkarbonatlösung und 100 ml Salzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und man erhielt (S)-2-t-Butoxycarbonylamino-1-propanol, Schmelzpunkt 42-43°.

4,2 g p-Toluolsulfonylchlorid wurden zu einer Lösung von 3,5 g (S)-2-t-Butoxycarbonylamino-1-propanol in 10 ml Pyridin bei 0° gegeben. Das Gemisch wurde 20 Stunden bei 0 bis 5° gehalten, in 200 ml Eiswasser gegossen und dann mit 3 x 50 ml Diethylether extrahiert. Der Diethyletherextrakt wurde nacheinander mit 50 ml 1 M Salzsäure, 50 ml gesättigter Natriumkarbonatlösung und 50 ml Salzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand aus Ethylacetat/Petrolether umkristallisiert. Man erhielt (S)-2-t-Butoxycabonylamino-1-p-toluolsulfonyloxypropan, Schmelzpunkt 73-74°.

2,5 g 3-Phenylchinolin-2-thion wurden zu einer Suspension von 0,55 g Natriumhydrid (50 % Gew./Gew.-Dispersion in Mineralöl) in 16 ml Dimethylformamid bei 0 bis 5° gegeben. Nachdem der gesamte Wasserstoff freigesetzt war, wurden 3,5 g (S)-2-t-Butoxycarbonylamino-1-p-toluolsulfonyloxypropan hinzugegeben und das Gemisch bei Umgebungstemperatur 16 Stunden gerührt. Dann wurde das Gemisch in 160 ml Eiswasser gegossen und mit 3 x 50 ml Ethylacetat extrahiert.

Der Ethylacetatextrakt wurde mit 50 ml Salzlösung gewaschen und anschließend über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert. Man erhielt (S)-2-(2-t-Butoxycarbonylaminopropylthio)-3-phenylchinolin, Schmelzpunkt 86-87°.

Beispiel 58

3,2 ml einer 37 % Gew./Vol.-Lösung Formaldehyd in Wasser wurde zu einer Lösung von 1,55 g (+)-(S)-2-(2-Aminopropylthio)-3-phenylchinolin in 4 ml Ameisensäure bei Umgebungstemperatur gegeben und das Gemisch 16 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde eingedampft und das verbliebene Öl in 10 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumkarbonatlösung auf pH 10 eingestellt und mit 2 x 10 ml Diethylether extrahiert. Der Diethyletherextrakt wurde mit 10 ml Salzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der feste Rückstand auf 80 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit steigenden Konzentrationen Methylendichlorid in Petrolether. Das erhaltene Eluat mit 10 % Vol./Vol. Methylendichlorid in Petrolether wurde eingedampft. Der verbliebene Feststoff wurde in 10 ml Diethylether gelöst, und man setzte etherische Salzsäure bis zur vollständigen Fällung hinzu. Das Gemisch wurde abfiltriert und der feste Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Man erhielt (-)-(S)-2-(2-Dimethylaminopropylthio)-3-phenylchinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 167-168°, $[\alpha]_D^{25}$ - 36,3° (C, 2,0 in Methanol).

Das als Ausgangsprodukt verwendete (+)-(S)-(2-Aminopropylthio)-3-phenylchinolin erhielt man aus dem entspre-

chenden Hydrochlorid (siehe Beispiel 57) durch Lösen des letzteren in Wasser, basisch machen der Lösung mit einer verdünnten, wäßrigen Natriumhydroxidlösung, Extrahieren mit Ethylacetat, Waschen des Extraktes mit Wasser, Trocknen über $MgSO_4$ und Verdampfen des Lösungsmittels. Man kam zu der gewünschten Verbindung, die ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

Beispiel 59

5,3 ml Formaldehyd (37 % Gew./Vol.-Lösung in Wasser) wurden zu einer Lösung von 2,85 g 3-Phenyl-2-(3-piperidylthio)-chinolin in 6,7 ml Ameisensäure bei Umgebungstemperatur gegeben. Das Gemisch wurde 16 Stunden am Rückfluß erhitzt, anschließend eingedampft und das verbliebene Öl in 15 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 2 M Natriumhydroxidlösung auf pH 10 eingestellt und mit 2 x 15 ml Diethylether extrahiert. Der Diethyletherextrakt wurde mit 15 ml Salzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und das verbliebene Öl auf 120 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit steigenden Konzentrationen Ethylacetat in Petrolether. Das erhaltene Eluat mit 10 % Vol./Vol. Ethylacetat in Petrolether wurde eingedampft, der verbliebene Feststoff in 15 ml Diethylether gelöst und etherische Salzsäure hinzugegeben, bis die Fällung beendet war. Das Gemisch wurde filtriert und der feste Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Man erhielt 2-(1-Methyl-3-piperidylthio)-3-phenylchinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 221-223°.

Das als Ausgangsprodukt verwendete Chinolinderivat erhielt man auf folgende Weise:

11,9 g Di-t-butylkarbonat wurden zu einer Lösung von 5,0 g 3-Hydroxypiperidin in 10 ml Wasser und 5 ml t-Butanol bei Umgebungstemperatur gegeben und das Gemisch bei Umgebungstemperatur 1 Stunde gerührt. Die Lösung wurde in 150 ml Wasser gegossen und mit 3 x 50 ml Diethylether extrahiert. Der Diethyletherextrakt wurde nacheinander mit 50 ml 1 M Salzsäure, 50 ml gesättigter Natriumkarbonatlösung und 50 ml Salzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und man erhielt 1-t-Butoxycarbonyl-3-hydroxypiperidin, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

5,8 g p-Toluolsulfonylchlorid wurden zu einer Lösung von 6,0 g des oben genannten t-Butoxycarbonylderivats in 20 ml Pyridin bei 0° gegeben. Das Gemisch wurde 20 Stunden bei 0 bis 5° gehalten, dann in 400 ml Eiswasser gegossen und mit 3 x 100 ml Diethylether extrahiert. Der Diethyletherextrakt wurde nacheinander mit 100 ml 1 M Salzsäure, 100 ml gesättigter Natriumkarbonatlösung und 100 ml Salzlösung gewaschen und anschließend über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 1-t-Butoxycarbonyl-3-p-toluolsulfonyloxypiperidin, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

5,2 g 3-Phenylchinolin-2-thion wurden zu einer Suspension von 1,15 g Natriumhydrid (50 % Gew./Gew.-Dispersion in Mineralöl) in 35 ml Dimethylformamid bei 0 bis 5° gegeben. Nachdem der gesamte Wasserstoff freigesetzt war, wurden 7,8 g 1-t-Butoxycarbonyl-3-p-toluolsulfonyloxypiperidin hinzugegeben und das Gemisch 2 Stunden auf 80° erhitzt. Das Gemisch wurde dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt, in 350 ml Eiswasser gegossen und mit 3 x 150 ml Ethylacetat

15.NOV.1982*047648

extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde mit 150 ml Salzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels erhielt man 2-(1-t-Butoxycarbonyl-3-piperidylthio)-3-phenylchinolin, das ohne Reinigung weiterverwendet wurde.

4,2 g 2-(1-t-Butoxycarbonyl-3-piperidylthio)-3-phenylchinolin wurden zu 6 M Salzsäure in 50 ml Ethylacetat gegeben und das Gemisch bei Umgebungstemperatur 1 Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und das verbliebene Öl in 100 ml Diethylether gelöst und mit 2 x 30 ml 1 M Salzsäurelösung extrahiert. Der Salzsäureextrakt wurde auf pH 10 mit gesättigter Natriumkarbonatlösung eingestellt und mit 2 x 100 ml Diethylether extrahiert. Der Diethylether wurde mit 75 ml Salzlösung gewaschen und anschließend über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und man erhielt 3-Phenyl-2-(3-piperidylthio)-chinolin, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

Beispiel 60

1,4 g 3-Phenylchinolin-2-thiol wurden zu einer Suspension von 0,68 g Natriumhydrid (50 % Gew./Gew.-Dispersion in Mineralöl) in 10 ml Dimethylformamid bei 0 bis 5° gegeben. Nachdem der gesamte Wasserstoff freigesetzt worden war, wurde eine Aufschlämmung von 1,1 g 1-Chlor-2-dimethylamino-2-methylpropan-Hydrochlorid in 10 ml Dimethylformamid hinzugegeben und das Gemisch bei Umgebungstemperatur 20 Stunden gerührt. Dann wurde das Gemisch in 100 ml Eiswasser gegossen und mit 3 x 30 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde mit 30 ml Salzlösung gewaschen und dann über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und das verbliebene Öl auf 125 g basischem

Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit steigenden Konzentrationen Methylendichlorid in Petrolether. Das erhaltene Eluat mit 10 % Vol./Vol. Methylendichlorid in Petrolether wurde eingedampft, das verbliebene Öl in 20 ml Diethylether gelöst und etherische Salzsäure hinzugegeben, bis die Fällung beendet war. Das Gemisch wurde filtriert und der feste Rückstand aus Ethylacetat umkristallisiert. Man erhielt 2-(2-Dimethylamino-2-methylpropylthio)-3-phenylchinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 199-201°.

Beispiel 61

1,2 ml einer 1 M Lösung Boran-dimethylsulfid wurden zu einer Lösung von 2,1 g 2-(1-Dimethylcarbamoyl-1-methylethylthio)-3-phenylchinolin in 60 ml Tetrahydrofuran bei Umgebungstemperatur und unter Argonatmosphäre gegeben. Das Gemisch wurde unter Rückfluß 4 Stunden erhitzt. Dann wurden 20 ml Methanol hinzugegeben und das Gemisch unter Rückfluß 2 Stunden erhitzt. Die Lösungsmittel wurden abgedampft und das verbliebene Öl auf 150 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit steigenden Konzentrationen Ethylacetat in Petrolether. Das erhaltene Eluat mit 2 % Vol./Vol. Ethylacetat in Petrolether wurde eingedampft. Das verbliebene Öl wurde in 20 ml Diethylether gelöst, und etherische Salzsäure wurde hinzugegeben, bis die Fällung beendet war. Das Gemisch wurde filtriert und der feste Rückstand aus Methanol/Ethylacetat umkristallisiert. Man erhielt 2-(1,1-Dimethyl-2-dimethylaminoethylthio)-3-phenylchinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 223-224°.

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte Chinolinderivat erhielt man auf folgende Weise:

1,18 g 3-Phenylchinolin-2-thion wurden zu einer Suspension von 0,46 g Natriumhydrid (50 % Gew./Gew.-Dispersion in Mineralöl) in 10 ml Dimethylformamid bei 0 bis 5° gegeben. Nachdem der gesamte Wasserstoff freigesetzt war, wurden 0,88 g 2-Bromisobutyrsäure hinzugegeben und das Gemisch 16 Stunden auf 80° erhitzt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, in 50 ml Eiswasser gegossen, mit konzentrierter Salzsäure auf pH 2 gebracht und mit 3 x 25 ml Ethylacetat extrahiert. Der Ethylacetatextrakt wurde mit 25 ml Salzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und das verbliebene Öl auf 100 g Silicagel (Merck Typ 7734) chromatografiert, eluiert mit steigenden Konzentrationen Ethylacetat in Petrolether. Das erhaltene Eluat mit 10 % Vol./Vol. Ethylacetat in Petrolether wurde eingedampft und der feste Rückstand aus Cyclohexan umkristallisiert. Man erhielt 2-(1-Carboxy-1-methylethylthio)-3-phenylchinolin, Schmelzpunkt 144-146°.

3 ml Oxalylchlorid und 2 Tropfen Dimethylformamid wurden zu einer Lösung von 5,64 g 2-(1-Carboxy-1-methylethylthio)-3-phenylchinolin in 35 ml Methylendichlorid gegeben und das Gemisch bei Umgebungstemperatur 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der feste Rückstand in 250 ml Toluol gelöst und eine Lösung von Dimethylamin in Toluol (30 ml einer 6 M Lösung) bei 0° hinzugegeben. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 20 Stunden gerührt, in 200 ml Wasser gegossen und das Gemisch getrennt, wobei beide Phasen aufgehoben wurden. Die wäßrige Phase wurde mit 2 x 50 ml Ethylacetat extrahiert, und die kombinierten Ethylacetat- und Toluolphasen wurden mit 100 ml Salzlösung gewaschen und anschließend getrocknet. Das Lö-

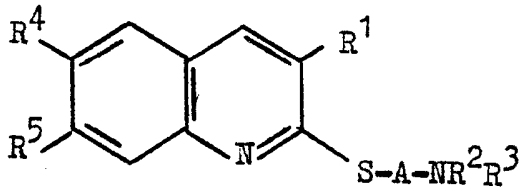
sungsmittel wurde verdampft und der feste Rückstand auf 150 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit steigenden Konzentrationen Ethylacetat in Petrolether. Das erhaltene Eluat mit 5 % Vol./Vol. Ethylacetat in Petrolether wurde eingedampft, und man erhielt 2-(1-Dimethylcarbamoyl-1-methylethylthio)-3-phenylchinolin, Schmelzpunkt 149-156°.

Beispiel 62

0,85 g Methyljodid wurden zu einem Gemisch von 1,65 g 2-(2-Methylaminoethylthio)-3-phenylchinolin-Hydrochlorid und 1,65 g Kaliumkarbonat in 50 ml trockenem Ethanol bei Umgebungstemperatur gegeben. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 3 Stunden gerührt und das Lösungsmittel danach abgedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml Wasser gelöst und mit 3 x 25 ml Diethylether extrahiert. Der Diethyletherextrakt wurde mit 25 ml Salzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Das verbliebene Öl wurde auf 75 g basischem Aluminiumoxid (Brockmann Sorte III) chromatografiert, eluiert mit steigenden Konzentrationen Methylendichlorid in Petrolether. Das Eluat mit 50 % Vol./Vol. Methylendichlorid in Petrolether wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in 25 ml Diethylether gelöst und etherische Salzsäure bis zur Beendigung der Fällung hinzugegeben. Das Gemisch wurde filtriert und der feste Rückstand aus Methanol/Ethylacetat umkristallisiert. Man erhielt 2-(2-Dimethylaminoethylthio)-3-phenylchinolin-Hydrochlorid, Schmelzpunkt 196-198°.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Chinolinderivaten der allgemeinen Formel



I

worin
A der Rest $-(CH_2)_2-$ ist, der gegebenenfalls durch ein oder zwei Alkylreste mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen substituiert oder durch einen Alkylenrest substituiert sein kann, so daß er zusammen mit dem Rest des $-(CH_2)-$ Radikals einen Cycloalkylenrest mit nicht mehr als 6 Kohlenstoffatomen bildet;

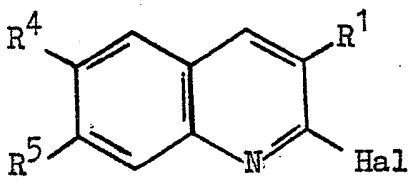
R^1 ein n-, iso- oder s-Alkylrest mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen, oder ein Cyclopropylrest, oder R^1 ein Phenylrest ist, der gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten substituiert sein kann, wobei diese Substituenten gleich oder verschieden sein können und aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Perfluoralkyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Cyan, Carboxy, Alkoxycarbonyl mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, Carbamoyl, N-Alkylcarbamoyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil und N,N-Dialkylcarbamoyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil ausgewählt sein können, oder R^1 ist ein Heteroarylrest mit fünf oder sechs Ringatomen und einem einzigen Heteroatom aus der Gruppe Sauerstoff,

Schwefel und Stickstoff oder zwei Heteroatomen, die entweder ein Stickstoffatom und ein Schwefelatom oder ein Stickstoffatom und ein Sauerstoffatom sind, wobei das Heteroarylradikal gegebenenfalls mit einem Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann;

R^2 und R^3, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder einen Ethyl- oder Methylrest sind, oder R^2 Dimethylen, Trimethylen oder Tetramethylen ist, das mit dem einen oder dem anderen Kohlenstoffatom verbunden ist, welche die Zwei-Kohlenstoffatom-Hauptkette des Restes A bilden und zusammen mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Pyrrolidinyl- oder Piperidylrest bilden; und

einer der Substituenten R^4 oder R^5 Wasserstoff ist und der andere Wasserstoff, ein Halogenatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder ein Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt; sowie deren pharmazeutisch annehmbaren Säure-Additionssalze, gekennzeichnet dadurch, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



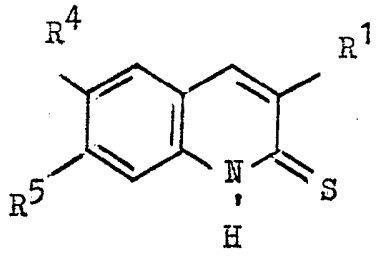
II

worin Hal ein Halogenatom ist, mit einer Verbindung der Formel

$$HS - A - NR^2R^3 \qquad III$$

oder deren Säureadditionssalz in Gegenwart eines Säurebindenden Mittels umgesetzt wird;

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



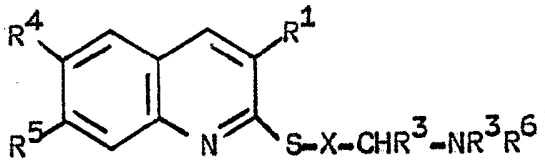
IV

mit einer Verbindung der Formel

$$Z - A - NR^2R^3 \qquad V,$$

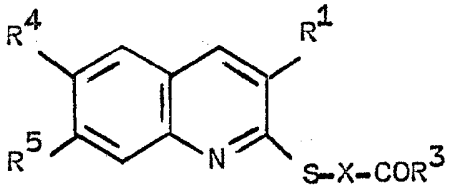
worin Z ein Halogenatom oder ein Arensulfonyloxy- oder Alkansulfonyloxyrest ist, in Gegenwart eines Säure-bindenden Mittels umsetzt;

c) bei Verbindungen der allgemeinen Formel



VI,

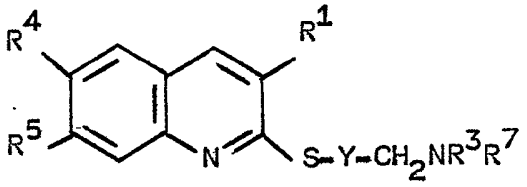
worin X ein Methylenrest ist, gegebenenfalls substituiert durch einen oder zwei Alkylreste mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen und R^6 ein Alkylrest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen ist, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, eine Verbindung der allgemeinen Formel



VII

mit einem Amin der Formel R^3R^6NH unter reduzierenden Bedingungen umgesetzt wird;

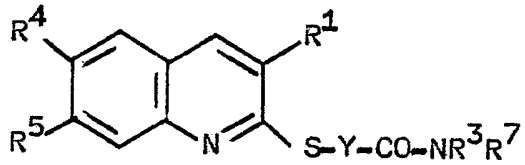
d) bei Verbindungen der allgemeinen Formel



VIII,

worin R^7 Wasserstoff oder ein Alkylrest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen ist und Y ein Methylenrest, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Alkylresten mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen, oder R^7 ist ein Dimethylen-,

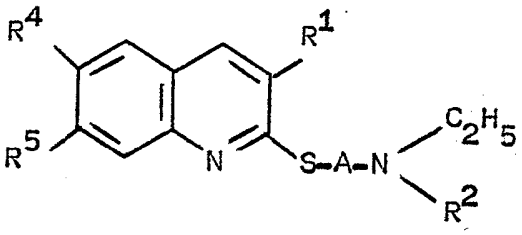
Trimethylen- oder Tetramethylenrest, der mit Y derart verbunden ist, daß er mit dem benachbarten Stickstoffatom einen Pyrrolidinyl- oder Piperidylrest bildet, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, mit der Maßgabe, daß R^1 kein Phenylrest ist, an den ein Cyan-, Carbamoyl-, N-Alkylcarbamoyl-(mit 1 bis 3 C-Atomen im Alkylteil)- oder N,N-Dialkylcarbamoyl (mit 1 bis 3 C-Atomen im Alkylteil)rest gebunden ist, ein Amid der allgemeinen Formel



IX

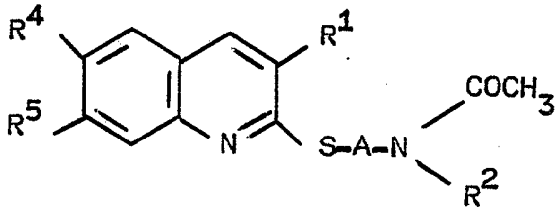
reduziert wird;

e) bei Verbindungen der allgemeinen Formel



X

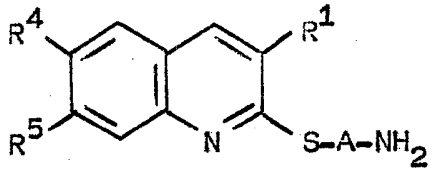
und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen, mit der Maßgabe, daß R^1 kein Phenylrest sein kann, der ein Cyan-, Carbamoyl-, N-Alkylcarbamoyl(mit 1 bis 3 C-Atomen im Alkylteil)- oder N,N-Dialkylcarbamoyl(mit 1 bis 3 C-Atomen im Alkylteil)substituenten trägt,
eine Verbindung der allgemeinen Formel



XI

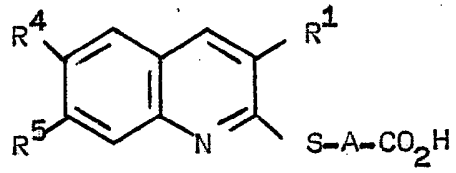
reduziert;

f) bei Verbindungen der allgemeinen Formel



XII

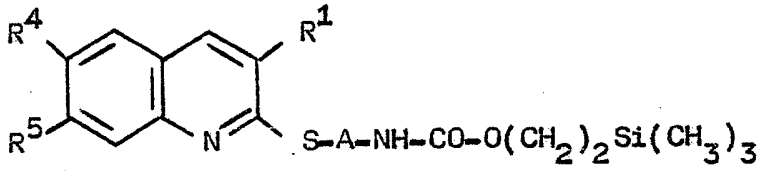
und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen, mit der Maßgabe, daß R^1 kein Carboxyphenylrest sein kann, eine Curtius-Reaktion mit einer Verbindung der Formel



XIII

durchgeführt wird;

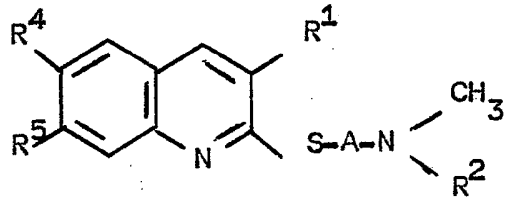
g) bei Verbindungen der allgemeinen Formel XII und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



XIV

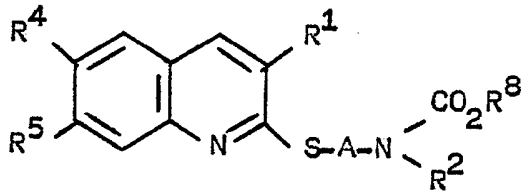
mit einer Fluorid-Ionen abgebenden Verbindung umgesetzt wird;

h) bei einer Verbindung der allgemeinen Formel



XV

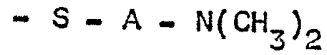
und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen, mit der Maßgabe, daß R^1 kein Phenylrest sein kann, an den ein Cyan-, Alkoxycarbonyl(mit 1 bis 2 C-Atomen im Alkoxyteil)-, Carbamoyl-, N-Alkylcarbamoyl (mit 1 bis 3-C-Atomen im Alkylteil)- oder N,N-Dialkylcarbamoyl(mit 1 bis 3 C-Atomen im Alkylteil)rest gebunden ist, eine Verbindung der Formel



XVI,

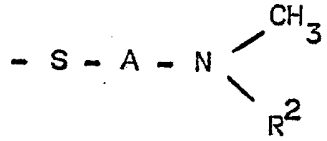
worin R^8 ein Alkylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen ist, reduziert wird;

i) bei Verbindungen, die die Gruppe



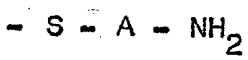
XVII

oder



XVIII

enthalten und deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, eine entsprechende Verbindung mit der Gruppe



XIX

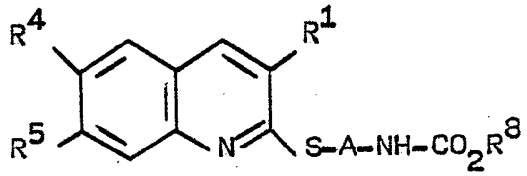
oder



XX

mit Formaldehyd und Ameisensäure umgesetzt wird;

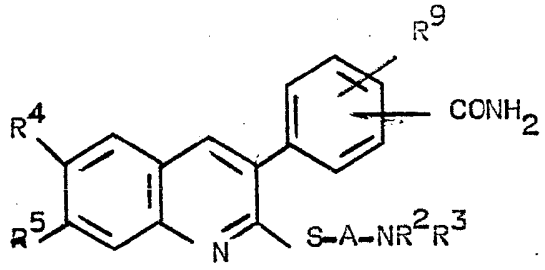
j) bei Verbindungen der allgemeinen Formel XII und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen, mit der Maßgabe, daß R^1 kein Phenylrest sein kann, an den Cyan, Carboxy, Alkoxycarbonyl mit 1 bis 2 C-Atomen im Alkylteil, Carbamoyl, N-Alkylcarbamoyl mit 1 bis 3 C-Atomen im Alkylteil oder N,N-Dialkylcarbamoyl mit 1 bis 3 C-Atomen im Alkylteil gebunden ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel



XXI,

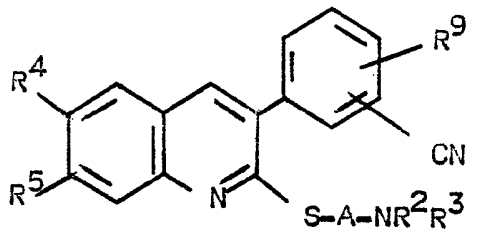
worin R^8 die oben genannte Bedeutung hat, mit einem Alkalimetallhydroxid unter im wesentlichen wasserfreien Bedingungen umgesetzt wird;

k) bei einer Verbindung der allgemeinen Formel



XXII,

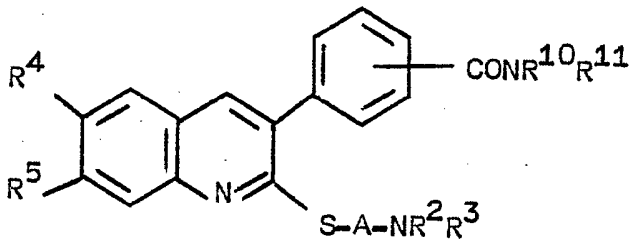
worin R^9 Wasserstoff, ein Halogenatom oder einen Rest der Gruppe Hydroxy, Alkyl mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen, Alkylthio mit 1 bis 4 C-Atomen oder Perfluoralkyl mit 1 bis 2 C-Atomen darstellt, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, eine Verbindung der Formel



XXIII

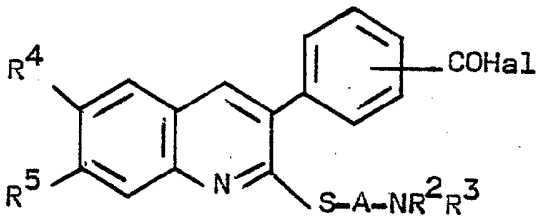
unter alkalischen Bedingungen hydrolysiert wird;

l) bei Verbindungen der allgemeinen Formel



XXIV,

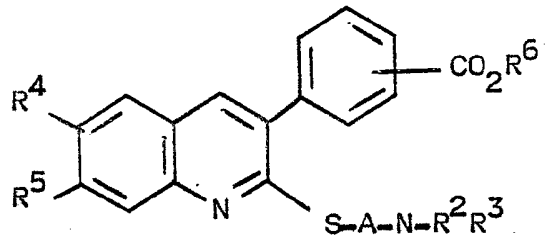
worin R^{10} und R^{11}, die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff oder ein Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen ist, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, eine Verbindung der allgemeinen Formel



XXV,

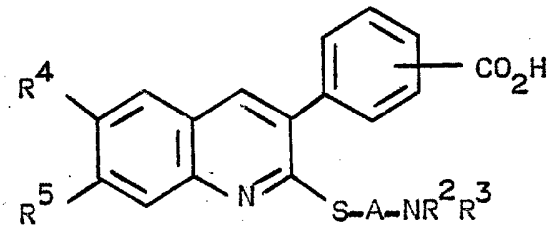
worin Hal die oben genannte Bedeutung hat, mit einer Verbindung der Formel $R^{10}R^{11}NH$ umgesetzt wird;

m) bei Verbindungen der allgemeinen Formel



XXVI,

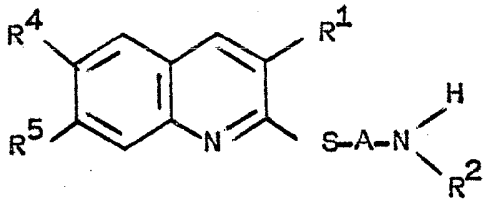
worin R^6 die oben genannte Bedeutung hat, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, eine Verbindung der Formel



XXVII

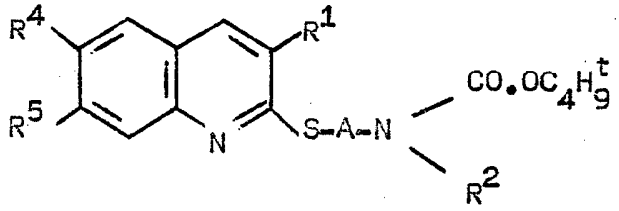
verestert wird;

n) bei Verbindungen der allgemeinen Formel



XXVIII

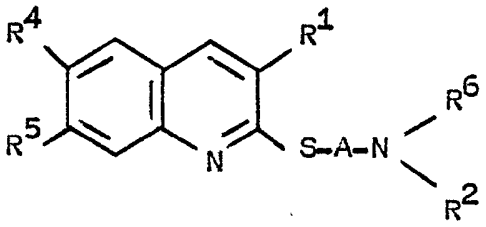
und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen, mit der Maßgabe, daß A kein Cyclopropylenrest sein kann, eine Verbindung der allgemeinen Formel



XXIX

mit einer Säure umgesetzt wird; oder

o) bei einer Verbindung der allgemeinen Formel



XXX,

worin R^6 die oben genannte Bedeutung hat, sowie deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze, mit der Maßgabe, daß R^1 kein Phenylrest sein kann, an den ein Hydroxy- oder Carboxysubstituent gebunden ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel XXVIII mit einer Verbindung der Formel R^6Hal, worin Hal die oben genannte Bedeutung hat, und einem Säure-bindenden Mittel umgesetzt wird;
und worin A, R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 die in Punkt 1 genannte Bedeutung aufweisen, wenn die nicht anders angegeben ist in diesem Punkt.