



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 269 620 A1

4(51) C 07 D 241/42

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 272 581 5	(22)	15.01.85	(44)	05.07.89
(71)	Institut für Pharmakologische Forschung, Alfred-Kowalke-Straße 4, Berlin, 1136, DD				
(72)	Sarodnick, Gerhard, Dr. rer. nat.; Kempter, Gerhard, Prof. Dr. Dipl.-Chem.; Göres, Erhard, Prof. Dr. med. habil.; Dove, Bärbel, Dipl.-Biol.; Murgens, Eveline, Dipl.-Biol., DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung von N-substituierten 2-(Aminomethyl)chinoxalinen				

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung bisher nicht zugänglicher N-trisubstituierter 2-(Aminomethyl)chinoxaline (Formel I), die insbesondere analgetisch und antiphlogistisch wirksam sind und zur Prophylaxe/Therapie von Schmerz-/Entzündungszuständen in der Human-/Veterinärmedizin anwendbar sind. Die Synthese erfolgt durch Umsetzung von 2-(Halogenmethyl)chinoxalinen oder deren präparativer Vorstufen mit primären aliphatischen oder cycloaliphatischen Aminen, sekundären aliphatischen oder aliphatisch-aromatischen oder carbo- oder heterocyclischen Aminen in indifferenten Lösungsmitteln in Anwesenheit überschüssigen Amins oder einer Hilfsbase. Beim Einsatz der Vorstufe entsteht durch Umsetzung mit dem Amin eine Zwischenstufe, die ohne oder nach Isolierung durch Einwirkung von o-Phenylendiaminen zum Chinoxalinsystem cyclisiert wird.

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von N-substituierten 2-(Aminomethyl)chinoxalinen oder gegebenenfalls eines pharmazeutisch verträglichen Salzes derselben, **gekennzeichnet dadurch**, daß 2-(Halogenmethyl)chinoxaline oder deren präparative Vorstufen mit den Stickstoffbasen HNR^1R^2 umgesetzt werden, wobei die N-substituierten 2-(Aminomethyl)chinoxaline direkt oder bei Einsatz der Vorstufe durch anschließende Cyclisierung gebildet werden.
2. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die als Ausgangsstoffe eingesetzten 2-(Halogenmethyl)chinoxaline der allgemeinen Formel II entsprechen, wobei Hal = Halogen, bevorzugt Cl oder Br, und $\text{R}^3 = \text{H}$, Alkyl, Aryl bedeuten und R^4 einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten, bevorzugt H, Hal, NO_2 , CN, CF_3 in den Positionen 5, 6, 7 und/oder 8 des Chinoxalins darstellt.
3. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als präparative Vorstufe der 2-(Halogenmethyl)chinoxaline Verbindungen der allgemeinen Formel $\text{R}^3\text{-CX-CO-CH}_2\text{Hal}$, in der R^3 und Hal die gleiche Bedeutung wie unter Punkt 2 besitzen und X = O oder NOH bedeutet, eingesetzt werden können.
4. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Stickstoffbasen sekundäre Amine der allgemeinen Formel HNR^1R^2 eingesetzt werden, in der R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können, und Alkyl- oder Arylgruppen, die gegebenenfalls weitere funktionelle Gruppen tragen können, bedeuten oder einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ringteil, der ebenfalls wieder C-substituiert sein kann, charakterisieren.
5. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß als Stickstoffbasen primäre Amine der allgemeinen Formel HNR^1R^2 eingesetzt werden, in der $\text{R}^1 = \text{H}$ und R^2 Alkyl- oder Cycloalkylreste, die gegebenenfalls weitere funktionelle Gruppen tragen können, bedeuten.
6. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Umsetzungen in indifferenten Lösungsmitteln polaren oder unpolaren Charakters in homogener Phase oder im Zweiphasensystem bei Temperaturen von -80°C bis 250°C , bevorzugt aber im Bereich von 20°C bis 100°C , durchgeführt werden.
7. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß der bei der Umsetzung der Halogenmethylverbindungen mit den Stickstoffbasen HNR^1R^2 entstehende Halogenwasserstoff entweder durch überschüssige Stickstoffbase oder durch Zusatz einer Hilfsbase, bevorzugt NaOH, NaHCO_3 , CH_3COONa , aus dem Gleichgewicht entfernt wird.
8. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die als Endprodukte entstehenden N-substituierten 2-(Aminomethyl)chinoxaline der allgemeinen Formel I entsprechen, wobei beim Einsatz sekundärer Amine (s. Punkt 4!) R^1 und R^2 die gleiche Bedeutung wie in der Stickstoffbase (s. Punkt 4!) und R^3 und R^4 die gleiche Bedeutung wie in der allgemeinen Formel II (s. Punkt 2!) besitzen bzw. beim Einsatz primärer Amine (s. Punkt 5!) R^1 der allgemeinen Formel II bei Eliminierung von Hal entspricht, R^2 die gleiche Bedeutung wie in der Stickstoffbase (s. Punkt 5!) besitzt und R^3 und R^4 die gleiche Bedeutung wie in der allgemeinen Formel II (s. Punkt 2!) besitzen.
9. Verfahren nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß bei Einsatz der Vorstufe (s. Punkt 3!) nach der Umsetzung mit der Stickstoffbase die Cyclisierung zum Chinoxalinsystem mit o-Phenyldiamin, das im Kern unsubstituiert oder durch R^4 mit gleicher Bedeutung wie in der allgemeinen Formel II (s. Punkt 2!) substituiert sein kann, erfolgt, wobei diese Zweistufensynthese mit oder ohne Isolierung des Zwischenproduktes durchgeführt werden kann.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer N-substituierter 2-(Aminomethyl)chinoxaline, die pharmakologisch, vor allem analgetisch und antiphlogistisch, wirksam sind und zur Prophylaxe und/oder Therapie von Schmerz- und/oder Entzündungszuständen in der Human- bzw. Veterinärmedizin anwendbar sind.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

N-substituierte 2-(Aminomethyl)chinoxaline können bisher durch Reduktion entsprechender Azomethine erhalten werden (z. B. J. Chem. Soc. 1955, 303; 1956, 4731; Pharmazie 31 [1976] 845; Indian J. Chem. 1979, B 17, 244). Dieses Verfahren hat die Nachteile, daß zur Darstellung der Azomethine der unbeständige Chinoxalin-2-carbaldehyd benötigt wird, daß bei der Hydrierung nur mäßige Ausbeuten erreicht werden und daß das Verfahren nur N-disubstituierte Verbindungen liefert; die N-trisubstituierten Verbindungen sind nach diesem Verfahren nicht zugänglich.

Bekannt ist ferner das Syntheseprinzip der Umsetzung von Halogenmethylheterocyclen mit Aminen. In der Chinoxalinreihe blieb dieses Prinzip auf Sonderfälle beschränkt, und zwar auf 1H-Chinoxalin-2-one (J. Chem. Soc. 1955, 303; Bull. Chem. Soc. Japan 56 [1983] 326), Chinoxalin-1,4-dioxide (Synthesis 1974, 296), zweifach halogenmethyl-substituierte Chinoxaline (J. Chem. Soc. 1956, 2052) und Chinoxalin-6,7-diether (DE OS-Nr. 2722777). Für einfach halogenmethyl-substituierte Chinoxaline ohne Etherfunktion und mit unveränderter Ringstickstoff-Funktion existiert bisher kein diesem Prinzip entsprechendes Verfahren. Die bei der Umsetzung derartiger Chinoxaline mit sekundären Aminen zu erwartenden N-trisubstituierten Verbindungen, die einen besonderen pharmazeutischen Wert besitzen, sind bisher unbekannt.

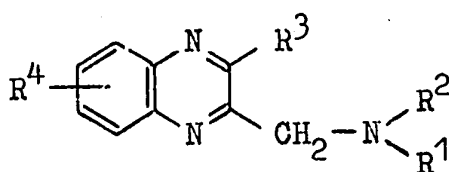
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung solcher Chinoxaline zu finden, die in Position 2 oder 3 eine Aminomethylgruppe besitzen, deren Stickstoff drei Substituenten trägt und somit dem eines tertiärenamins entspricht, mit der Maßgabe, daß im Chinoxalin die Positionen 6 und 7 nicht durch Ethergruppen besetzt sind und daß beide Stickstoff-Funktionen des Chinoxalinsystems unverändert vorliegen, da derartige Verbindungen pharmazeutisch wertvoll, aber bisher nicht zugänglich sind.

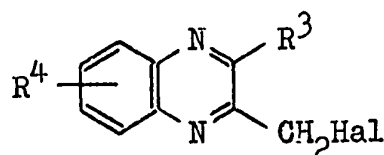
Darlegung des Wesens der Erfindung

- Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zu finden, nach dem bisher nicht zugängliche, aber pharmakologisch wertvolle 2-(Aminomethyl)chinoxaline mit unveränderten Ringstickstoff-Funktionen und trisubstituiertem Seitenketten-Stickstoff hergestellt werden können.
- Merkmale der Erfindung

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß 2-(Halogenmethyl)chinoxaline der allgemeinen Formel II, in der Hal = Halogen, bevorzugt Cl oder Br, und $R^3 = H$, Alkyl, Aryl bedeuten und R^4 einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten, bevorzugt H, Hal, NO_2 , CN, CF_3 , in den Positionen 5, 6, 7 und/oder 8 des Chinoxalins darstellt, oder deren präparative Vorstufe mit der allgemeinen Formel $R^3-CX-CO-CH_2Hal$, in der Hal und R^3 die oben angegebene



I



II

Bedeutung besitzen und X = O oder NOH bedeutet, mit primären oder sekundären Aminen der allgemeinen Formel HNR^1R^2 , in der im Falle sekundärer Amine R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können und Alkyl- oder Arylgruppen, die gegebenenfalls weitere funktionelle Gruppen tragen können, bedeuten oder einen carbocyclischen oder heterocyclischen Ringteil, der ebenfalls wieder C-substituiert sein kann, charakterisieren bzw. im Falle primärer Amine $R^1 = H$ und R^2 Alkyl- oder Cycloalkylreste, die gegebenenfalls weitere funktionelle Gruppen tragen können, bedeuten, in indifferenten Lösungsmitteln polaren oder unpolaren Charakters in homogener Phase oder im Zweiphasensystem bei Temperaturen von $-80^\circ C$ bis $250^\circ C$, bevorzugt im Bereich von $20^\circ C$ bis $100^\circ C$, unter Abspaltung von Halogenwasserstoff, der entweder durch überschüssiges Amin oder durch Zusatz einer Hilfsbase, bevorzugt NaOH, $NaHCO_3$ oder CH_3COONa , aus dem Gleichgewicht entfernt wird, umgesetzt werden, wobei die N-substituierten 2-(Aminomethyl)chinoxaline der allgemeinen Formel I, in der R^3 und R^4 die gleiche Bedeutung wie in der allgemeinen Formel II besitzen und beim Einsatz sekundärer Amine R^1 und R^2 die gleiche Bedeutung wie im Amin besitzen bzw. beim Einsatz primärer Amine R^1 der allgemeinen Formel II bei Eliminierung von Hal entspricht und R^2 die gleiche Bedeutung wie im Amin besitzt, aus den 2-(Halogenmethyl)chinoxalinen direkt bzw. aus den Vorstufen durch anschließende Cyclisierung mit o-Phenyldiamin, das im Kern unsubstituiert oder durch R^4 mit gleicher Bedeutung wie in der allgemeinen Formel II substituiert sein kann, mit oder ohne Isolierung des Zwischenprodukts entstehen.

Die nach diesem Verfahren zugänglichen N-substituierten 2-(Aminomethyl)chinoxaline oder gegebenenfalls pharmazeutisch verträgliche Salze derselben besitzen überraschenderweise wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere analgetische und antiphlogistische Wirksamkeit bei geringer Toxizität; sie können deshalb als Arzneimittel, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Schmerz- und/oder Entzündungszuständen, in der Human- bzw. Veterinärmedizin eingesetzt werden.

Die Herstellung der benötigten Ausgangsstoffe mit der allgemeinen Formel II sowie deren Vorstufen ist in der Literatur beschrieben (z. B. Ž. obšč. chim. 29 [1959] 2763; J. org. Chemistry 31 [1966] 2613; Z. Chem. 22 [1982] 360; J. Amer. Chem. Soc. 86 [1964] 1830; Helv. chim. Acta 29 [1946] 1247; Ber. dtsh. chem. Ges. 43 [1910] 1957).

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

2-(Dimethylaminomethyl)-3-methyl-chinoxalin

In die Suspension von 1 Tl. 2-(Brommethyl)-3-methyl-chinoxalin in 4 Tl. Ethanol leitet man Dimethylamin im Überschuß ein, wobei unter Temperaturerhöhung das feste Material in Lösung geht. Nach der Reaktion destilliert man das Ethanol im Vakuum ab, versetzt den Kristallbrei mit Wasser und extrahiert das Produkt mit Ether oder Chloroform. Das nach Trocknung (Na_2SO_4) und Entfernung des Extraktionsmittels zurückbleibende Öl wird mit 8 Tl. Petrolether (Kp. 30 bis 50°C) aufgenommen und durch Filtration über Aluminiumoxid weitgehend entfärbt. Man engt die Lösung auf etwa ein Zehntel des Volumens ein, läßt im Gefrierschrank auskristallisieren und kristallisiert erneut aus Petrolether um. Ausbeute 82% der Theorie, Schmelzpunkt 47–49°C.

Beispiel 2

2-(Diethylaminomethyl)-3-methyl-chinoxalin

Man versetzt die Mischung von 1 Tl. 2-(Brommethyl)-3-methylchinoxalin und 4 Tl. Ethanol unter Rühren allmählich mit 1 Tl. Diethylamin und hält die Temperatur noch 1 Stunde auf 50°C. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgt analog Beispiel 1. Ausbeute 78% der Theorie, Schmelzpunkt 20–22°C.

Beispiel 3

2-(N-Methyl-anilinomethyl)-3-methyl-chinoxalin

In die gerührte Mischung von 11 Tl. N-Methyl-anilin, 11 Tl. Natriumhydrogencarbonat und 100 Tl. Ethanol läßt man die warme Lösung von 23,7 Tl. 2-(Brommethyl)-3-methyl-chinoxalin in 350 Tl. Ethanol zufließen, kocht unter weiterem Rühren 2 Stunden unter Rückfluß und versetzt das Reaktionsgemisch nach und nach mit 500 Tl. Wasser. Das durch Anreiben oder Animpfen kristallisierende Produkt wird aus Methanol bzw. Hexan umkristallisiert. Ausbeute 87% der Theorie, Schmelzpunkt 91–92°C.

Beispiel 4

2-(N-Ethyl-anilinomethyl)-3-methyl-chinoxalin

Analog Beispiel 3 mit 12,2 Tl. N-Ethyl-anilin. Ausbeute 85% der Theorie, Schmelzpunkt 84,5–85,5°C.

Beispiel 5

N-(3-Methyl-chinoxalin-2-ylmethyl)-N-phenyl-glycinethylester

Analog Beispiel 3 mit 18 Tl. N-Phenyl-glycinethylester, Ausbeute 75% der Theorie, Schmelzpunkt 96–98°C.

Beispiel 6

N-(4-Methoxy-phenyl)-N-(3-methyl-chinoxalin-2-ylmethyl)glycinethylester

Analog Beispiel 3 mit 21 Tl. N-(4-Methoxy-phenyl)glycinethylester. Nach der Reaktion wird heiß filtriert, auf das halbe Volumen eingeeengt, mit 150 Tl. Wasser versetzt und durch Umkristallisation aus Ethanol gereinigt. Ausbeute 77% der Theorie, Schmelzpunkt 104–106°C.

Beispiel 7

2-Methyl-3-piperidinomethyl-chinoxalin

Die Mischung von 23,7 Tl. 2-(Brommethyl)-3-methyl-chinoxalin und 100 Tl. Ethanol wird mit 17 Tl. Piperidin versetzt und 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgt analog Beispiel 1. Ausbeute 75% der Theorie, Schmelzpunkt 51–53°C.

Beispiel 8

2-Phenyl-3-piperidinomethyl-chinoxalin

Analog Beispiel 7 mit 30 Tl. 2-(Brommethyl)-3-phenyl-chinoxalin, Ausbeute 78% der Theorie, Schmelzpunkt 78–79,5°C.

Beispiel 9

2-Methyl-3-(4-phenyl-piperidinomethyl)chinoxalin

Die warme Lösung von 23,7 Tl. 2-(Brommethyl)-3-methyl-chinoxalin in 400 Tl. Tetrachlormethan wird unter Rühren mit 18 Tl. 4-Phenyl-piperidin versetzt. Man fügt noch 100 Tl. 5%ige Natronlauge hinzu und rührt 10 Stunden bei 50°C. Die organische Phase wird abgetrennt, zweimal mit Wasser gewaschen und mit Na_2SO_4 getrocknet. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und reinigt das Rohprodukt durch Chromatographie mit Petrolether (Kp. 30–50°C) über Aluminiumoxid im Durchflußextraktor und anschließende Umkristallisation. Ausbeute 81% der Theorie, Schmelzpunkt 129–130°C (aus Heptan).

Beispiel 10

2-(4-Hydroxy-piperidinomethyl)-3-methyl-chinoxalin

Die Lösungen von 10,1 Tl. 4-Hydroxy-piperidin in 100 Tl. Ethanol und 23,7 Tl. 2-(Brommethyl)-3-methyl-chinoxalin in 350 Tl. heißem Ethanol werden vereinigt, mit 16,8 Tl. Natriumhydrogencarbonat versetzt und 1 Stunde unter Rühren und Rückfluß gekocht. Man filtriert, zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab, versetzt mit Wasser und extrahiert mehrmals mit Ether. Der nach Trocknung (Na_2SO_4) und Entfernung des Ethers verbleibende Rückstand wird aus wenig Toluol umkristallisiert. Ausbeute 79% der Theorie, Schmelzpunkt 124–125°C.

Beispiel 11

2-Hexamethyleniminomethyl-3-methyl-chinoxalin

Analog Beispiel 9 mit 11 Tl. Hexamethylenimin, Ausbeute 77% der Theorie, Schmelzpunkt 24–26°C (aus Pentan).

Beispiel 12

2-Methyl-3-morpholinomethyl-chinoxalin

Analog Beispiel 7 mit 20 Tl. Morpholin, Ausbeute 80% der Theorie, Schmelzpunkt 74,5–76°C (aus Hexan).

Beispiel 13

2-Methyl-3-morpholinomethyl-chinoxalin

Analog Beispiel 9 mit 10 Tl. Morpholin, Ausbeute 88% der Theorie, Schmelzpunkt 74,5–76°C (aus Hexan).

Beispiel 14

2-Methyl-3-morpholinomethyl-chinoxalin

In die siedende Lösung von 23,7 Tl. 2-(Brommethyl)-3-methyl-chinoxalin in 250 Tl. Heptan läßt man unter Rühren 20 Tl. Morpholin langsam zufließen und kocht das Ganze noch 1 Stunde unter Rückfluß. Das ausgeschiedene Morpholin-hydrobromid wird heiß abgesaugt, mit Heptan ausgekocht und der Wiederverwendung zugeführt. Die Heptan-Lösungen werden vereinigt, in der Hitze mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab und reinigt das Rohprodukt analog Beispiel 9. Ausbeute 80% der Theorie, Schmelzpunkt 74,5–76°C (aus Hexan).

Beispiel 15

2-Morpholinomethyl-3-phenyl-chinoxalin

Man kocht das Gemisch aus 30 Tl. 2-(Brommethyl)-3-phenyl-chinoxalin, 200 Tl. Ethanol und 17,5 Tl. Morpholin 2 Stunden unter Rückfluß, versetzt mit 200 Tl. Wasser und destilliert das Ethanol im Vakuum ab. Nach dem Absaugen und Trocknen wird das Rohprodukt wie in Beispiel 9 gereinigt. Ausbeute 92% der Theorie, Schmelzpunkt 112–113,5°C (aus Heptan).

Beispiel 16

2-(1,2,3,4-Tetrahydrochinolinomethyl)-3-methyl-chinoxalin

Das Gemisch von 13,5 Tl. 1,2,3,4-Tetrahydrochinolin, 16,7 Tl. Natriumhydrogencarbonat und 100 Tl. Ethanol wird unter Rühren mit der warmen Lösung von 23,7 Tl. 2-(Brommethyl)-3-methylchinoxalin in 350 Tl. Ethanol versetzt. Unter weiterem Rühren kocht man 2 Stunden unter Rückfluß, filtriert heiß und engt die Lösung im Vakuum auf etwa ein Viertel des Volumens ein. Das in der Kälte auskristallisierende Produkt wird abgesaugt, mit 50%igem wäßrigem Methanol gewaschen und nach dem Trocknen aus Heptan umkristallisiert. Ausbeute 90% der Theorie, Schmelzpunkt 118,5–119,5°C.

Beispiel 17

2-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinolinomethyl)-3-methyl-chinoxalin

Analog Beispiel 10 mit 13,5 Tl. 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin. Das nach der Etherextraktion anfallende Rohprodukt wird in Petrolether (Kp. 30–50°C) aufgenommen, über Aluminiumoxid im Durchflußextraktor chromatographiert und schließlich aus Petrolether umkristallisiert. Ausbeute 72% der Theorie, Schmelzpunkt 78–80°C.

Beispiel 18

1,4-Bis(3-methyl-chinoxalin-2-ylmethyl)piperazin

Die heiße Lösung von 23,7 Tl. 2-(Brommethyl)-3-methyl-chinoxalin in 125 Tl. Ethanol wird unter Rühren mit der Lösung von 8,6 Tl. Piperazin in 125 Tl. Ethanol versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Produkt abgesaugt und aus Propan-1-ol umkristallisiert. Ausbeute 38% der Theorie, Schmelzpunkt 204–206°C.

Beispiel 19

2-[N,N-Bis(3-methyl-chinoxalin-2-ylmethyl)amino]ethanol

Man versetzt die heiße Lösung von 23,7 Tl. 2-(Brommethyl)-3-methyl-chinoxalin in 125 Tl. Ethanol mit 10 Tl. 2-Amino-ethanol, kocht 1 Stunde unter Rückfluß und destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird mit Wasser gewaschen und aus Aceton bzw. Toluol umkristallisiert. Ausbeute 40% der Theorie, Schmelzpunkt 161–162°C.

Beispiel 20

N,N-Bis(3-methyl-chinoxalin-2-ylmethyl)cyclohexylamin

Das Gemisch von 10 Tl. Cyclohexylamin, 100 Tl. Ethanol und 16,7 Tl. Natriumhydrogencarbonat wird unter Rühren mit der warmen Lösung von 23,7 Tl. 2-(Brommethyl)-3-methyl-chinoxalin in 350 Tl. Ethanol versetzt und 2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Das Produkt wird kalt abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Propan-1-ol umkristallisiert. Ausbeute 80% der Theorie, Schmelzpunkt 194–196°C.

Beispiel 21

N,N-Bis(3-phenyl-chinoxalin-2-ylmethyl)cyclohexylamin

Analog Beispiel 20 mit 30 Tl. 2-(Brommethyl)-3-phenyl-chinoxalin, Ausbeute 84% der Theorie, Schmelzpunkt 175–177°C (aus Cyclohexan).

Beispiel 22

1-Phenyl-3-(4-phenyl-piperidino)propan-1,2-dion

32,2 Tl. 4-Phenyl-piperidin werden in Chloroform gelöst und zur Lösung von 22,7 Tl. 3-Brom-1-phenyl-propan-1,2-dion in 100 Tl. Chloroform hinzugefügt. Man läßt über Nacht stehen, wäscht die Lösung mehrmals mit Wasser, destilliert von der Chloroformphase das Lösungsmittel im Vakuum ab und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol um. Ausbeute 60% der Theorie, Schmelzpunkt 145–147°C.

2-Phenyl-3-(4-phenyl-piperidinomethyl)chinoxalin 10,8 Tl. o-Phenylendiamin und 30,7 Tl. 1-Phenyl-3-(4-phenyl-piperidino)propan-1,2-dion werden in siedendem Ethanol gelöst, mitverd. Salzsäure angesäuert und 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Man neutralisiert mit Hydrogencarbonatlösung, zieht das Ethanol im Vakuum ab und kristallisiert das ausgeschiedene Produkt aus Ethanol um. Ausbeute 30% der Theorie, Schmelzpunkt 133–135°C.

Beispiel 23

2-Phenyl-3-(4-phenyl-piperidinomethyl)-6,7-dichlor-chinoxalin

Analog Beispiel 22 mit 4,5-Dichlor-o-phenylendiamin, Ausbeute 32% der Theorie, Schmelzpunkt 113,5–115,5°C.

Beispiel 24

2-Morpholinomethyl-3-phenyl-chinoxalin

Die Lösung von 22,7 Tl. 3-Brom-1-phenyl-propan-1,2-dion in 250 Tl. Chloroform wird mit 17,5 Tl. Morpholin versetzt und 10 Minuten unter Rückfluß gekocht. Das ausgeschiedene Morpholin-hydrobromid wird kalt abgesaugt und mit Chloroform gewaschen. Die vereinigten Chloroformlösungen werden mit 10,8 Tl. o-Phenylendiamin versetzt und 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Man destilliert das Lösungsmittel im Vakuum ab, verreibt den Rückstand mit wenig kaltem Aceton und reinigt das kristalline Material durch Chromatographie mit Petrolether (Kp. 30–50°C) über Aluminiumoxid im Durchflußextraktor. Ausbeute 28% der Theorie, Schmelzpunkt 112–113,5°C.

Beispiel 25

3-Hydroxyimino-1-(4-phenyl-piperidino)butan-2-on

Man versetzt die Mischung von 16,1 Tl. 4-Phenyl-piperidin, 8,4 Tl. Natriumhydrogencarbonat und 150 Tl. Ethanol unter Rühren mit einer Lösung von 18 Tl. 1-Brom-3-hydroxyiminobutan-2-on in 50 Tl. Ethanol, erhitzt 5 Minuten zum Sieden, filtriert heiß und versetzt mit 15 Tl. Wasser. Das Produkt wird nach dem Abkühlen abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert; es schmilzt ab 155°C unter Zersetzung. Ausbeute 72% der Theorie.

2-Methyl-3-(4-phenyl-piperidinomethyl)chinoxalin

Analog Beispiel 22 mit 24,4 Tl. 3-Hydroxyimino-1-(4-phenylpiperidino)butan-2-on; die Reinigung des Rohprodukts erfolgt wie in Beispiel 9. Ausbeute 28% der Theorie, Schmelzpunkt 129–130°C.

Beispiel 26

3-Hydroxyimino-1-morpholino-butan-2-on

Die Lösung von 1 Tl. 1-Brom-3-hydroxyimino-butan-2-on in 10 Tl. Ethanol wird mit 1 Tl. Morpholin versetzt und 10 Minuten zum Sieden erhitzt. Man versetzt mit dem gleichen Volumen Wasser, engt im Vakuum ein, saugt ab und kristallisiert aus Ethanol um. Die Substanz schmilzt unter Zersetzung ab 160°C. Ausbeute 76% der Theorie.

2-Methyl-3-morpholinomethyl-chinoxalin

Analog Beispiel 22 mit 18,6 Tl. 3-Hydroxyimino-1-morpholino-butan-2-on; die Reinigung des Rohproduktes erfolgt wie in Beispiel 9. Ausbeute 35% der Theorie, Schmelzpunkt 74,5–76°C.

Beispiel 27

2-Methyl-3-morpholinomethyl-chinoxalin-hydrochlorid

24,3 Tl. 2-Methyl-3-morpholinomethyl-chinoxalin werden in 100 Tl. Ethanol gelöst und bei 10°C mit 10 Tl. konz. Salzsäure versetzt. In der Kälte kristallisiert allmählich das Produkt aus, das abgesaugt und mit Ether gewaschen wird. Ausbeute 75% der Theorie, Schmelzpunkt: ab 180°C; unter Zersetzung.

Beispiel 28

Analgetische Wirkung

Die analgetische Wirksamkeit wird im Essigsäure-Writhing-Test geprüft. Dazu wird Mäusen 0,6%ige Essigsäure intraperitoneal appliziert, wodurch Schmerzstreckungen ausgelöst werden, die im Verlauf von 12 Minuten registriert werden. Den Tieren der Versuchsgruppe wird die zu prüfende Substanz 20 Minuten vor Injektion der Essigsäure oral verabreicht. Die Dosis, bei der die Anzahl der Schmerzstreckungen um 50% im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe vermindert wird, ist in nachfolgender Tabelle beispielsweise für 2-Methyl-3-morpholinomethyl-chinoxalin („A“) im Vergleich mit bekannten Wirkstoffen aufgeführt.

Substanz	ED ₅₀ (mol · kg ⁻¹)	(Vertrauensintervall)
A	4,4 · 10 ⁻⁵	(2,4 · 10 ⁻⁵ — 8,1 · 10 ⁻⁵)
Analgin	2,2 · 10 ⁻⁴	(1,4 · 10 ⁻⁴ — 3,5 · 10 ⁻⁴)
Morphin	1,2 · 10 ⁻⁵	(6,5 · 10 ⁻⁶ — 2,2 · 10 ⁻⁵)

Beispiel 29

Antiphlogistische Wirkung

Die antiphlogistische Wirkung wird am Carrageeninödem der Rattenpfote getestet. Nach subcutaner Injektion von 0,1 ml einer 1%igen Carrageeninsuspension subplantar in die linke Rattenhinterpfote entsteht eine akute Entzündung, die durch Bestimmung der Pfortendicke mittels Mikrometerschraube quantifiziert wird. Die zu prüfende Substanz wird den Tieren der Versuchsgruppe 1 Stunde vor der Ödemsetzung per os appliziert; in zweistündigen Abständen wird die Pfortendicke gemessen. Im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe ist die Pfortendickenzunahme bei der Versuchsgruppe gehemmt, wie nachfolgend für beispielsweise 2-Methyl-3-morpholinomethylchinoxalin („A“) und das bekannte Antiphlogistikum Phenylbutazon aufgeführt ist.

Substanz	Dosis (mol · kg ⁻¹)	Wirkung nach 3 Std.	nach 5 Std.
A	5 · 10 ⁻⁴	40 %	20 %
Phenylbutazon	5 · 10 ⁻⁴	42 %	46 %