

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 152428 B



(21) Patentansøgning nr.: 2577/82

(51) Int.Cl.⁴

C 07 D 215/36

(22) Indleveringsdag: 09 jun 1982

C 07 D 401/04

(41) Alm. tilgængelig: 10 dec 1982

C 07 D 409/04

C 07 D 417/04

(44) Fremlagt: 29 feb 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 09 jun 1981 GB 8117642

(71) Ansøger: *IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC; Thames House North; Millbank; London SW1P 4QG, GB

(72) Opfinder: Thomas Paul *Blackburn; GB, Barry *Cox; GB, Allen John *Guildford; GB, Robert James *Pearce; GB, David James Le *Count; GB, Craig Willard *Thornber; GB

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-(aminoalkylthio)-quinolinderivater**

(56) Fremdragne publikationer

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2-(aminoalkylthio)-quinolinderivater, der er aktive som 5-hydroxytryptaminantagonister i varmblodede dyr.

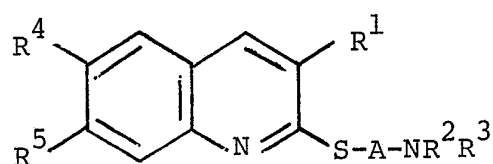
5

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen er quinolin-derivater, som er kendetegnet ved nærværelsen af en substitueret aminoalkylthiosubstituent eller lignende i stilling 2 og en defineret substituent, f.eks. en phenylgruppe, i stilling 3. Forbindelser af denne type er hidtil ukendte, men kemisk beslægtede forbindelser er beskrevet i litteraturen. I DE-patentskrift 1.049.379 er der således beskrevet 3-aryl-4-aminoalkylthioquinolinderivater, f.eks. 4-(3-dimethylamino-propylthio)-3-phenylquinolin, som er stillingsisomere af nogle af forbindelserne ifølge opfindelsen. Disse kendte forbindelser angives at udøve nikotinytisk og anti-inflammatorisk virkning, og at udvise inhiberende virkning på parasympatetisk ganglia. Stillingsisomere af lavere homologe af nogle af forbindelserne ifølge opfindelsen, f.eks. 2-(2-diethylaminoethylthio)-4-methylquinolin, er beskrevet i J. Amer. Chem. Soc. 1949, 71 3667. I US-patentskrift 1.860.286 er endelig beskrevet 2-(2-diethylaminoethoxy)-3-phenylquinolin, som har et oxygen/svovlslægtskab til én af forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen, og forbindelsen angives i patentskriftet at udøve antipyretisk virkning.

30 Ifølge opfindelsen tilvejebringes quinolinderivater af formelen:

35



I,

hvor: A betegner gruppen $-(\text{CH}_2)_2-$, som eventuelt kan være substitueret med én eller to (1-2C)alkylgrupper eller det kan være substitueret med en alkylengruppe for sammen med resten af $-(\text{CH}_2)_2-$ -gruppen, at danne en cykloalkylengruppe med højst 6 carbonatomer,

R^1 betegner en n-, iso- eller s-(3-4C)alkylgruppe, eller en cyklopropylgruppe, eller R^1 betegner en phenylgruppe, der eventuelt kan være substitueret med én eller to substituentter, i sidstnævnte tilfælde de samme eller forskellige substituentter, valgt blandt halogenatomer og hydroxy-, (1-4C)alkyl-, (1-4C)alkoxy-, (1-4C)alkylthio-, (1-2C)perfluoralkyl-, cyano-, carboxy-, (1-2C)alkoxycarbonyl-, carbamoyl-, N-[(1-3C)alkyl]-carbamoyl- og N,N-di-[(1-3C)alkyl]carbamoylgrupper, eller R^1 betegner en pyridyl-, thienyl- eller thiazolylgruppe, som eventuelt kan være substitueret med en (1-3C)alkylgruppe.

R^2 og R^3 , der kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen eller en methyl- eller ethylgruppe, eller R^2 betegner en dimethylen-, trimethylen- eller tetramethylengruppe, som er bundet til ét af carbonatomerne, som danner grundskellet på to carbonatomer i gruppen A, til dannelse sammen med nabonitrogenatomet, af en pyrrolidinyll-, eller piperidylgruppe, og

enten R^4 eller R^5 betegner hydrogen, og det andet betegner hydrogen, et halogenatom, eller en (1-3C)alkyl- eller (1-3C)-alkoxygruppe,

eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Nogle af forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen har mindst ét asymmetrisk carbonatom. Dette er f.eks. tilfældet, når A betegner en 1,2-propylengruppe. Den racemiske form af sådanne forbindelser med mindst ét asymmetrisk carbonatom

kan spaltes ved hjælp af sædvanlige fremgangsmåder til de optisk aktive isomere deraf. Det må forstås, at forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen består af (a) forbindelserne af formlen I i racemisk form, og (b) de optiske isomere deraf, som er 5-hydroxytryptamin (5-HT) antagonister.

A kan f.eks. betegne en 1,2-ethylen-, 1,2-propylen-, 2,3-propylen-, 1,1-dimethyl-1,2-ethylen-, 2,2-dimethyl-1,2-ethylen-, cyklopropylen-, 1,2-cis-cyklohexylen- eller 1,2-trans-cyklohexylengruppe.

10 R^1 kan f.eks. betegne en n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, s-butyl- eller cyklopropylgruppe. R^1 kan alternativt betegne en phenylgruppe, som eventuelt kan være substitueret med én eller to substituent, i sidstnævnte tilfælde samme eller forskellige substituent, valgt blandt fluor-, chlor- og
15 bromatomer, og hydroxy, (1-2C)alkyl, f.eks. methyl, (1-4C)-alkoxy, f.eks. methoxy eller n-propoxy, (1-2C)alkylthio, f.eks. methylthio, trifluormethyl, cyano, carboxy, (1-2C)alkoxycarbonyl, f.eks. methoxycarbonyl, carbamoyl, N-[(1-2C)alkyl]-carbamoyl, f.eks. N-methylcarbamoyl, og N,N-di-[(1-2C)alkyl]-
20 carbamoyl, f.eks. N,N-dimethylcarbamoyl.

R^1 kan alternativt f.eks. betegne en furyl-, thienyl-, pyridyl-, thiazolyl- eller oxazolylgruppe, der eventuelt kan være substitueret med en (1-2C)alkylgruppe, f.eks. en methylgruppe.

Enten R^4 eller R^5 betegner hydrogen, og det andet kan f.eks.
25 betegne hydrogen, et fluor-, chlor- eller bromatom, en (1-2C)-alkylgruppe, f.eks. en methylgruppe, eller en (1-4C)alkoxygruppe, f.eks. en methoxy- eller n-propoxygruppe.

Ifølge en udførelsesform for opfindelsen tilvejebringes quinolinderivater af formlen I, hvori:

A betegner gruppen $-(\text{CH}_2)_2-$, der eventuelt kan være substitueret med én eller to methylgrupper, eller den kan
5 være substitueret med en alkylengruppe, til dannelselse af en cykloalkylengruppe med højst 6 carbonatomer, sammen med resten af $-(\text{CH}_2)_2$ -gruppen;

R^1 betegner en n-propyl-, isopropyl-, n-butyl- eller cyklopropylgruppe, eller det betegner en phenylgruppe, som eventuelt kan være substitueret med én eller to substituent-
10 tuelt kan være substitueret med én eller to substituent-er, i sidstnævnte tilfælde samme eller forskellige substituent-er, valgt blandt halogenatomer og hydroxy-, methyl-, methoxy-, n-propoxy-, methylthio-, trifluormethyl-, cyano-, carboxy-, methoxycarbonyl-, carbamoyl-, N-methylcarbamoyl- og N,N-di-
15 methylcarbamoylgrupper, eller R^1 betegner en pyridyl-, thienyl- eller thiazolylgruppe, som eventuelt kan være substitueret med en methylgruppe;

R^2 og R^3 , der kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen eller en methylgruppe, eller R^2 betegner en di-
20 methylen-, trimethylen- eller tetramethylengruppe, som er bundet til ét af carbonatomerne som udgør det to carbonholdige skelet af A, til dannelselse af en piperidylgruppe sammen med nabonitrogenatomet;

enten R^4 eller R^5 betegner hydrogen, og det andet betegner
25 hydrogen, et halogenatom eller en methyl- eller methoxygruppe;

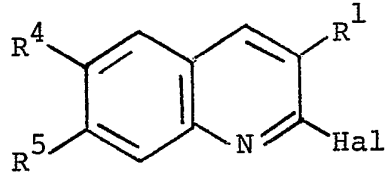
eller de farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

En gruppe af foretrukne forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen består af 2-(2-dimethylaminoethylthio)-3-isopropylquinolin, 2-(2-dimethylaminoethylthio)-3-p-fluorphenylquinolin, 2-(2-dimethylaminoethylthio)-3-o-methoxyphenylquinolin, 2-(2-dimethylaminoethylthio)-3-p-tolylquinolin og 2-(2-dimethylamino-2-methylpropylthio)-3-phenylquinolin og 2-(2-dimethylaminopropylthio)-3-phenylquinolin, og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf. Særligt foretrukne forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen er 2-(2-dimethylaminoethylthio)-3-phenylquinolin og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

Egnede salte fremstillet ifølge opfindelsen er afledt af uorganiske eller organiske syrer, som giver en farmaceutisk acceptabel anion, f.eks. saltsyre, phosphorsyre, citronsyre, vinsyre, ravsyre eller benzoesyre, og syrer, f.eks. 2-hydroxy-3-naphthalencarboxylsyre eller 1,1'-methylen-bis-2-hydroxy-3-naphthalencarboxylsyre, som giver salte, der er forholdsvis uopløselige i vand og derfor har langtidsvirkende egenskaber.

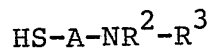
Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen og de som udgangsmaterialer for fremgangsmåden ifølge opfindelsen anvendte forbindelser kan opnås ved hjælp af fremgangsmåder, som kendes til fremstillingen af kemisk analoge forbindelser. En forbindelse, som indeholder mindst ét asymmetrisk carbonatom, der anvendes som udgangsmateriale ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, kan anvendes i racemisk eller optisk aktiv form.

Ifølge opfindelsen tilvejebringes der en fremgangsmåde til fremstillingen af forbindelserne af formlen I, hvori A, R¹, R², R⁴ og R⁵ har de ovenfor anførte betydninger, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved omsætning af en forbindelse af formlen:



II,

hvori Hal betegner et halogenatom, og R¹, R⁴ og R⁵ har de ovenfor anførte betydninger, med en forbindelse af formlen:

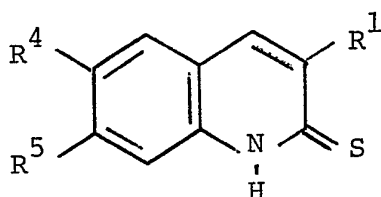


III,

- 5 hvori A, R² og R³ har de ovenfor anførte betydninger, eller et syreadditionssalt deraf, i nærværelse af et syrebindende middel.

Hal kan f.eks. betegne et chlor- eller bromatom. Saltet af forbindelsen af formlen III kan f.eks. være et salt
 10 afledt af en uorganisk syre, f.eks. en hydrogenhalogenid-syre, f.eks. saltsyre. Det syrebindende middel kan f.eks. være natriumhydrid. Reaktionen gennemføres hensigtsmæssigt i et egnet organisk opløsningsmiddel f.eks. dimethylformamid, og den kan fremskyndes eller fuldendes ved tilførsel
 15 af varme.

Ifølge en yderligere udførelsesform for opfindelsen tilvejebringes der en fremgangsmåde til fremstillingen af forbindelserne af formlen I, hvori A, R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ har de ovenfor anførte betydninger, og farmaceutisk
 20 acceptable syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde omfatter omsætning af en forbindelse af formlen:



IV,

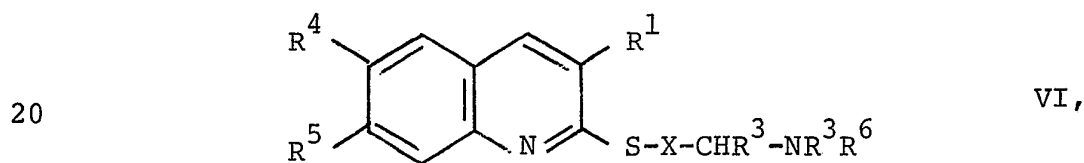
hvor R^1 , R^4 og R^5 har de ovenfor anførte betydninger, med en forbindelse af formlen:



5 hvor Z betegner halogenatom eller en arensulfonyloxy- eller alkansulfonyloxygruppe, og A , R^2 og R^3 har de ovenfor anførte betydninger, eller et syreadditionssalt deraf, i nærværelse af et syrebindende middel.

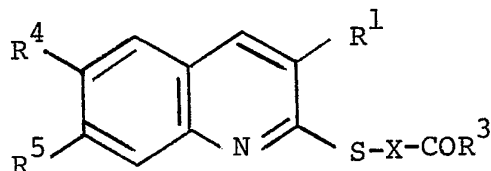
Z kan f.eks. betegne et chlor- eller bromatom eller en p-toluensulfonyloxy- eller methansulfonyloxygruppe. Saltet 10 af forbindelsen af formlen V kan f.eks. være et salt afledt af en uorganisk syre, f.eks. hydrogenhalogenidsyre, f.eks. saltsyre. Det syrebindende middel kan f.eks. være natriumhydrid. Reaktionen gennemføres hensigtsmæssigt i et egnet organisk opløsningsmiddel, f.eks. dimethylformamid, og den kan gennemføres ved omgivelsernes temperatur 15 eller ved en moderat forhøjet temperatur.

Ifølge et yderligere træk ved opfindelsen tilvejebringes der en fremgangsmåde til fremstillingen af forbindelser af formlen:



25 hvor R^1 , R^3 , R^4 og R^5 har de ovenfor anførte betydninger, X betegner en methylen-gruppe, der eventuelt er substitueret med én eller to (1-2C)alkylgrupper, og R^6 betegner en (1-2C)alkylgruppe, og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde omfatter omsætning af en for-

bindelse af formlen:

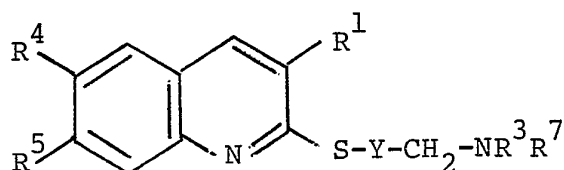


VII

med en amin af formlen R^3R^6NH under reducerende betingelser, og hvori R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶ og X har de ovenfor anførte betydninger.

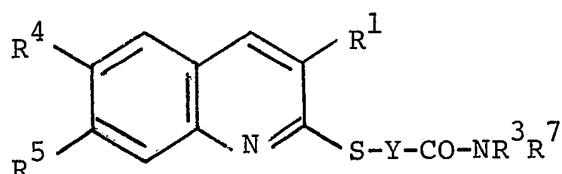
De reducerende betingelser kan tilvejebringes ved anvendelse af (a) et borhydridderivat med reducerende egenskaber, f.eks. natriumcyanoborhydrid, eller (b) hydrogen i nærværelse af en hydrogeneringskatalysator, f.eks. palladium-på-carbon. Begge reaktionstyper gennemføres fortrinsvis ved omgivelsernes temperatur. Fremgangsmåde (a) gennemføres hensigtsmæssigt i et egnet organisk opløsningsmiddel, f.eks. en (1-3C)-alkanol, f.eks. ethanol, eventuelt sammen med eddikesyre. Fremgangsmåde (b) gennemføres hensigtsmæssigt i et egnet organisk opløsningsmiddel, f.eks. en (1-3C)-alkanol, f.eks. ethanol. Det må forstås, at hvor en del af forbindelsen af formlen VII er modtagelig for reduktion eller hydrogenolyse, hvis der anvendes katalytisk hydrogenering, bør man anvende fremgangsmåde (a) (med f.eks. natriumborhydrid, som det reducerende middel) for at undgå sådanne uønskede sidereaktioner.

Ligeledes ifølge opfindelsen tilvejebringes en fremgangsmåde til fremstillingen af forbindelser af formlen:



VIII

og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde omfatter reduktion af et amid af formelen:



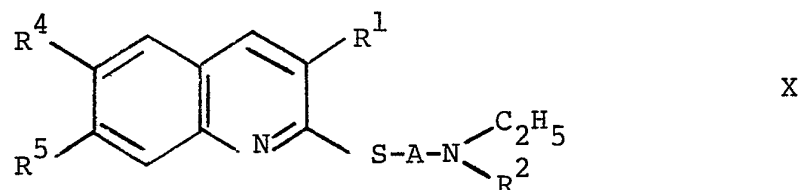
IX,

5 hvori R^1 , R^3 , R^4 og R^5 har de ovenfor anførte betydninger, forudsat at R^1 ikke kan betegne en phenylgruppe med en cyano-, carbamoyl-, N-[(1-3C)alkyl]-carbamoyl- eller N,N-di-[(1-3C)alkyl]carbamoylsubstituent, R^7 betegner hydro-
 10 gen eller en (1-2C)alkylgruppe, og Y betegner en methylen-
 gruppe, der eventuelt er substitueret med én eller to (1-2C)=
 15 alkylgrupper, eller R^7 betegner en dimethylen-, trimethylen-
 eller tetramethylengruppe, der er bundet til Y, til dan-
 nelse af en pyrrolidinyll- eller piperidylgruppe sammen med
 nabonitrogenatomet.

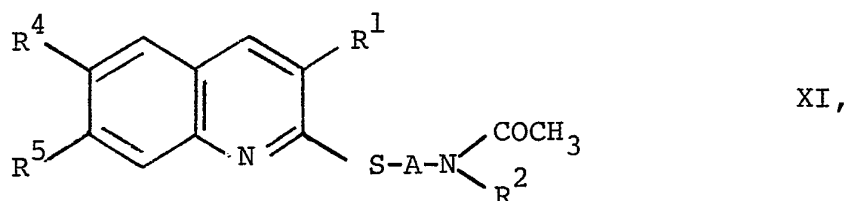
15 Et egnet reducerende middel er f.eks. et borankompleks med
 reducerende egenskaber, f.eks. et boran-dimethylsulfid-
 kompleks, eller et aluminiumhydridderivat med reducerende
 egenskaber, f.eks. lithialuminiumhydrid eller natrium-
 bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid ("Red-al" er et vare-
 mærke for en 3,4M-opløsning i toluen). I tilfældet hvor
 20 R^1 betegner en phenylgruppe med en carboxysubstituent, er
 nævnte borankompleks ikke et egnet reducerende middel og
 nævnte aluminiumhydridderivat bør derfor anvendes. I det
 tilfælde hvor R^1 betegner en phenylgruppe med en (1-2C)-
 25 alkoxy-carbonylsubstituent, er nævnte aluminiumhydridderivat
 derimod ikke et velegnet reduktionsmiddel og der bør der-
 for anvendes nævnte borankompleks. Reduktionen gennemføres
 i et egnet organisk opløsningsmiddel, f.eks. tetrahydro-
 furan, og den kan fremskyndes eller fuldendes ved tilførsel

af varme.

Ligeledes ifølge opfindelsen tilvejebringes der en fremgangsmåde til fremstillingen af forbindelser af formelen:



5 og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde omfatter reduktion af en forbindelse af formelen:



10 hvori A, R¹, R², R⁴ og R⁵ har de ovenfor anførte betydninger, forudsat at R¹ ikke kan betegne en phenylgruppe med en cyano-, carbamoyl-, N-[(1-3C)-alkyl]carbamoyl- eller N,N-di-[(1-3C)alkyl]carbamoylsubstituent.

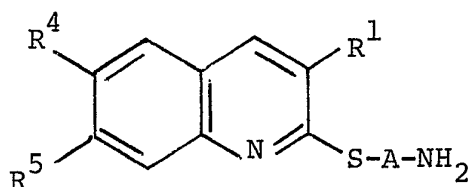
Et egnet reduktionsmiddel er f.eks. et borankompleks med reducerende egenskaber, f.eks. et boran-dimethylsulfidkompleks, eller et aluminiumhydridderivat med reducerende egenskaber, f.eks. lithiumaluminiumhydrid eller natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid. I tilfældet hvor R¹ betegner en phenylgruppe med en carboxysubstituent, er nævnte borankompleks ikke et egnet reduktionsmiddel og der bør derfor anvendes nævnte aluminiumhydridderivat. I tilfældet hvor R¹ betegner en phenylgruppe med en (1-2C)alkoxy-carbonylsubstituent, er derimod nævnte aluminiumhydridderi-

15

20

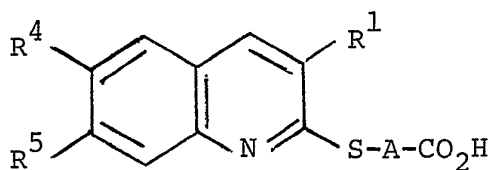
vat ikke et egnet reduktionsmiddel og der bør derfor anvendes nævnte borankompleks. Reduktionen gennemføres i et egnet organisk opløsningsmiddel, f.eks. tetrahydrofuran. Den gennemføres fortrinsvis i en inaktiv atmosfære, f.eks. under argon, og den kan fremskyndes eller fuldendes ved tilførsel af varme.

Ligeledes ifølge opfindelsen tilvejebringes der en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser af formelen:



XII

10 og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde omfatter gennemførelse af en Curtius-reaktion på en forbindelse af formelen:



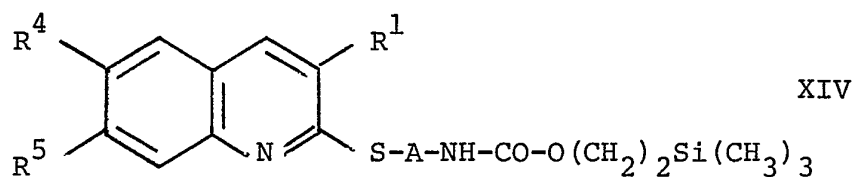
XIII,

15 hvori A, R¹, R⁴ og R⁵ har de ovenfor anførte betydninger, forudsat at R¹ ikke kan betegne en carboxyphenylgruppe.

20 Curtius-reaktionen er en velkendt reaktion på det kemiske område, og den består i alt væsentlig i at omdanne en carboxylsyre successivt til det tilsvarende azid, det tilsvarende transientisocyanat, et tilsvarende urethan-derivat, og til slut til den ønskede amin. I det foreliggende tilfælde kan azidet f.eks. opnås ved omsætning

af carboxylsyren (XIII) med diphenylphosphorylazid i nær-
 værelse af et egnet opløsningsmiddel, f.eks. toluen, og
 i en inaktiv atmosfære, f.eks. under argon, og reaktionen
 kan fremskyndes eller fuldendes ved tilførsel af varme.
 5 Det resulterende azid kan f.eks. blive omdannet til det
 tilvarende urethanderivat ved at omsætte det med 2-(tri-
 methylsilyl)-ethanol i et egnet opløsningsmiddel, f.eks.
 toluen, i en inaktiv atmosfære, f.eks. under argon, og
 reaktionen kan fremskyndes eller fuldendes ved tilførsel
 10 af varme. Sluttrinnet kan f.eks. gennemføres ved at om-
 sætte nævnte urethanderivat med en kilde af fluoridioner,
 f.eks. tetra-n-butylammoniumfluorid, i et egnet organisk
 opløsningsmiddel, f.eks. en blanding af acetonitril og
 tetrahydrofuran. Nævnte sluttrin kan gennemføres i en
 15 inaktiv atmosfære f.eks. under argon, og det kan frem-
 skyndes eller fuldendes ved tilførsel af varme.

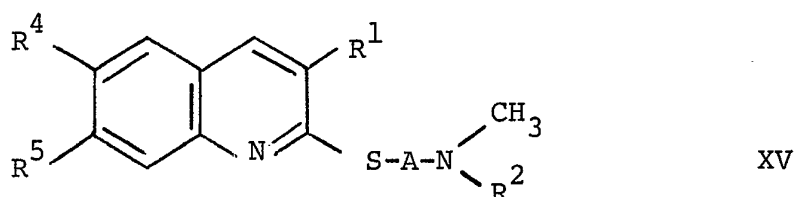
Ligeledes ifølge opfindelsen tilvejebringes derfor en frem-
 gangsmåde til fremstilling af forbindelser af formlen XII,
 og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvil-
 20 ken fremgangsmåde omfatter omsætning af en forbindelse af
 formlen:



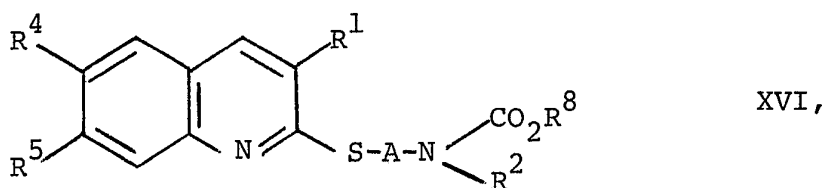
med en kilde af fluoridioner, hvorhos A, R¹, R⁴ og R⁵ har
 de ovenfor anførte betydninger.

25 Den sidstnævnte fremgangsmåde kan gennemføres som beskrevet
 umiddelbart ovenfor.

Ligeledes ifølge opfindelsen tilvejebringes en fremgangsmåde til fremstillingen af forbindelser af formlen:



- 5 og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde omfatter reduktion af en forbindelse af formlen:



- 10 hvori A, R¹, R², R⁴ og R⁵ har de ovenfor anførte betydninger, forudsat at R¹ ikke kan betegne en phenylgruppe med en cyano-, (1-2C)alkoxycarbonyl-, carbamoyl-, N-[(1-3C)alkyl]=carbamoyl- eller N,N-di-[(1-3C)alkyl]carbamoylsubstituent, og R⁸ betegner en (1-5C)alkylgruppe.

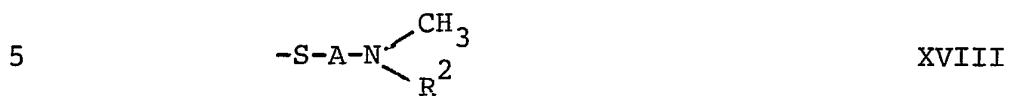
- 15 R⁸ kan f.eks. betegne en ethylgruppe. Et egnet reduktionsmiddel er f.eks. et aluminiumhydridderivat med reducerende egenskaber, f.eks. lithiumaluminiumhydrid eller natriumbis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid. Reduktionen kan gennemføres i et egnet organisk opløsningsmiddel, f.eks. di-(2-methoxyethyl)ether, i en inaktiv atmosfære, f.eks. under
20 argon, og den kan fremskyndes eller fuldendes ved tilførsel af varme.

Ligeledes ifølge opfindelsen tilvejebringes der en frem-

gangsmåde til fremstillingen af de forbindelser ifølge opfindelsen som indeholder gruppen :



eller



og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde omfatter omsætning af den tilsvarende forbindelse indeholdende gruppen:



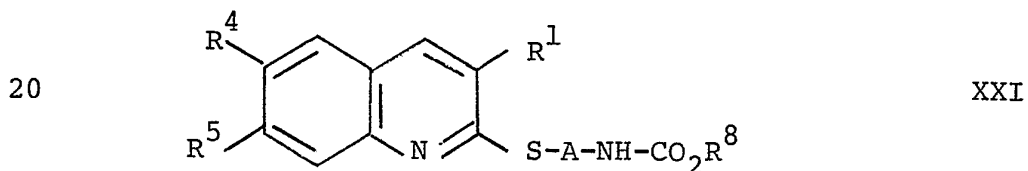
10 eller



med formaldehyd og myresyre, idet A og R^2 har de ovenfor anførte betydninger.

15 Fremgangsmåden kan fremskyndes eller fuldendes ved tilførsel af varme.

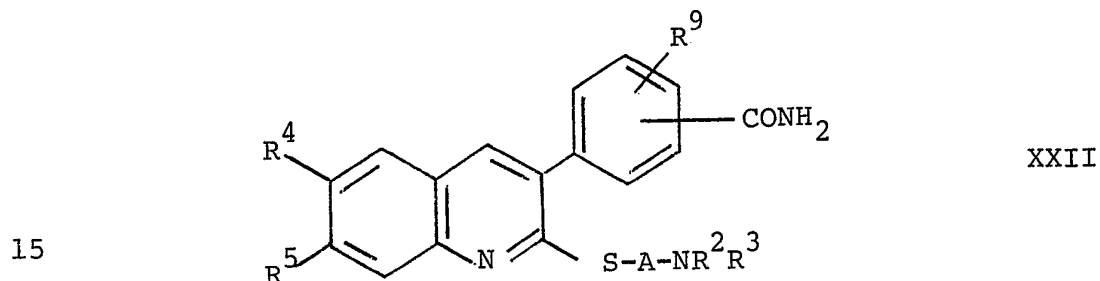
Ligeledes ifølge opfindelsen tilvejebringes en fremgangsmåde til fremstillingen af forbindelser af formelen XII, og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde omfatter omsætning af en forbindelse af formelen:



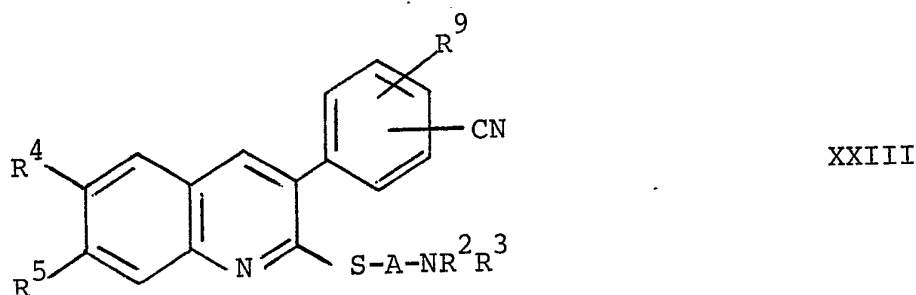
med et alkalimetaldhydroxid under i alt væsentlig vandfri betingelser, idet A, R¹, R⁴, R⁵ og R⁸ har de ovenfor anførte betydninger, forudsat at R¹ ikke kan betegne en phenylgruppe med en cyano-, carboxy-, (1-2C)alkoxycarbonyl-, carbamoyl-, N-[(1-3C)-alkyl]carbamoyl- eller N,N-di-[(1-3C)alkyl]carbamoylsubstituent.

Alkalimetaldhydroxid kan f.eks. være natriumhydroxid, som dannes in situ ud fra et natriumhydrid-dimethylsulfoxidkompleks og den ækvivalente vandmængde. Fremgangsmåden kan gennemføres i et egnet organisk opløsningsmiddel, f.eks. dimethylsulfoxid, enten ved omgivelsernes temperatur eller ved en moderat forhøjet temperatur.

Ligeledes ifølge opfindelsen tilvejebringes der en fremgangsmåde til fremstillingen af forbindelser af formelen:



og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde omfatter hydrolysering af en forbindelse af formelen:

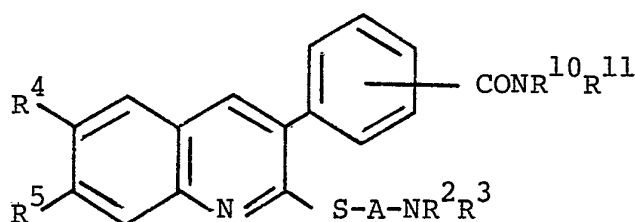


20 under alkaliske betingelser, hvorhos A, R², R³, R⁴ og R⁵

har de ovenfor anførte betydninger, og R^9 betegner hydrogen, et halogenatom eller en hydroxy-, (1-4C)alkyl-, (1-4C)alkoxy-, (1-4C)alkylthio- eller (1-2C)perfluoralkylgruppe.

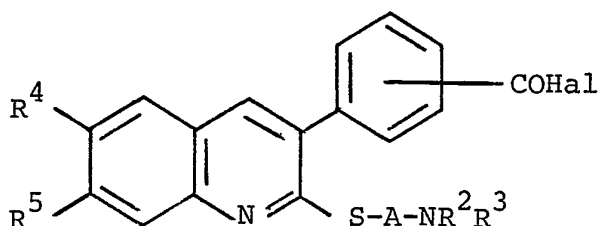
5 Et egnet hydrolytisk middel er f.eks. et alkalimetaldydroxid, f.eks. kaliumhydroxid. Hydrolysen gennemføres i et egnet organisk opløbningsmiddel f.eks. en (1-4C)alkanol, f.eks. t-butanol, og den kan fremskyndes eller fuldendes ved tilførsel af varme.

10 Ligeledes ifølge opfindelsen tilvejebringes en fremgangsmåde til fremstillingen af forbindelser af formlen:



XXIV

og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde omfatter omsætning af en forbindelse af formlen:



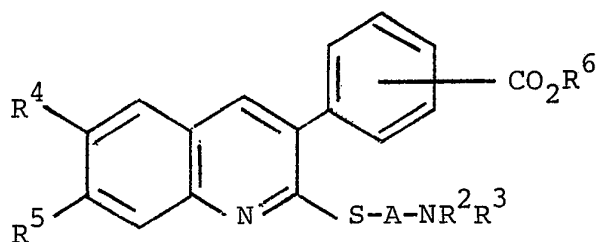
XXV

15

med en forbindelse af formlen $R^{10}R^{11}NH$, hvori R^{10} og R^{11} , der kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen eller en (1-3C)alkylgruppe, og hvori A, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og Hal har de ovenfor anførte betydninger.

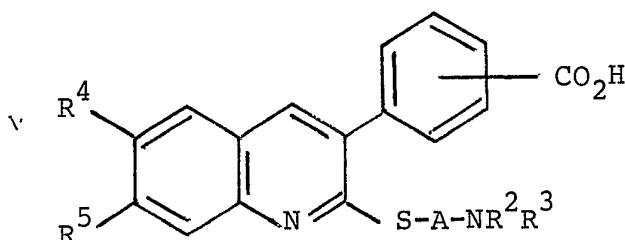
En egnet værdi for Hal er f.eks. et chloratom. Fremgangs-
 måden kan gennemføres i et egnet organisk opløsningsmiddel
 f.eks. toluen eller methyldichlorid, eller i et vandigt
 medium, og den kan fremskyndes eller fuldendes ved tilfør-
 5 sel af varme. Når forbindelsen af formlen $R^{10}R^{11}NH$ er
 dimethylamin, kan den dannes in situ ved anvendelse af di-
 methylformamid. I dette tilfælde kan dimethylformamid og-
 så anvendes som opløsningsmiddel, hvori reaktionen gennem-
 føres. Udgangsmaterialet af formlen XXV, hvori Hal betegner
 10 et chloratom, kan f.eks. opnås ved omsætning af den til-
 svarende carboxylsyre med oxalylchlorid, sammen med en
 katalytisk mængde dimethylformamid i et egnet organisk
 opløsningsmiddel f.eks. methyldichlorid, ved omgivelser-
 nes temperatur.

15 Ligeledes ifølge opfindelsen tilvejebringes en fremgangs-
 måde til fremstillingen af forbindelser af formlen:



XXVI

og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvil-
 20 ken fremgangsmåde omfatter forestring af en forbindelse
 af formlen:

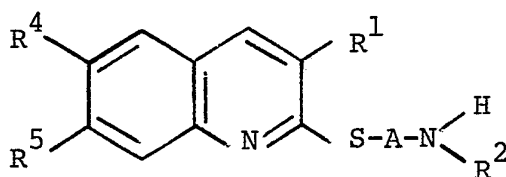


XXVII

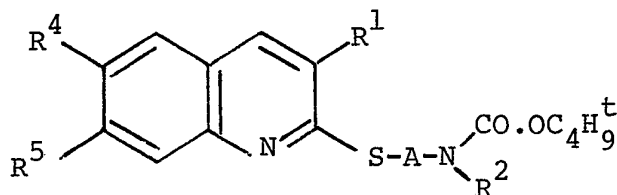
med methanol eller ethanol, idet A, R², R³, R⁴, R⁵ og R⁶ har de ovenfor anførte betydninger.

Forestringen kan f.eks. gennemføres ved omsætning af carboxylsyren (XXVII) med et egnet syrehalogenid, f.eks. thionylchlorid, og omsætning af det resulterende halogenid med methanol eller ethanol. Fremgangsmåden kan gennemføres ved omgivelsernes temperatur eller ved en forhøjet temperatur.

Ligeledes ifølge opfindelsen tilvejebringes der en fremgangsmåde til fremstillingen af forbindelser af formelen:



og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde omfatter omsætning af en forbindelse af formelen:



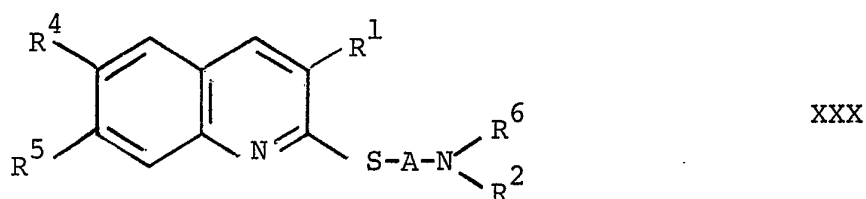
15

med en syre, hvorhos A, R¹, R², R⁴ og R⁵ har de ovenfor anførte betydninger, forudsat at A ikke kan betegne en cyklopropylengruppe.

En egnet syre er f.eks. en hydrogenhalogenidsyre, f.eks.

saltsyre, eller trifluoreddikesyre. Hydrogenchlorid kan anvendes i form af en vandig opløsning f.eks. den koncentration mellem 1M og koncentrationen af en mættet opløsning, eller som en opløsning i et organisk opløsningsmiddel f.eks. ethylacetat, f.eks. i intervallet 2M-6M. Når 5 der anvendes trifluoreddikesyre kan den anvendes i sig selv eller den kan være fortyndet med 5-10 volumen% vand. Fremgangsmåden gennemføres hensigtsmæssigt ved omgivelsernes temperatur.

10 Ligeledes ifølge opfindelsen tilvejebringes der en fremgangsmåde til fremstillingen af forbindelser af formlen:



og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde omfatter omsætning af en forbindelse af 15 formlen XXVIII med en forbindelse af formlen $R^6\text{Hal}$ og et syrebindende middel, hvorhos A, R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 og Hal har de ovenfor anførte betydninger, forudsat at R^1 ikke kan betegne en phenylgruppe med en hydroxy- eller carboxy-substituent.

20 Hal kan f.eks. betegne et jodatom. Et egnet syrebindende middel er f.eks. et alkalimetalcarbonat, f.eks. kaliumcarbonat. Fremgangsmåden gennemføres hensigtsmæssigt i et egnet organisk opløsningsmiddel f.eks. en (1-3C)alkanol, f.eks. ethanol, og den kan gennemføres ved omgivelsernes 25 temperatur eller ved en forhøjet temperatur. Det må forstås, at denne fremgangsmåde gør det muligt at opnå monoalkylering f.eks. i tilfældet, hvor R^2 i udgangsmaterialet

betegner en methyl- eller ethylgruppe, eller dialkylering, f.eks. når R^2 i udgangsmaterialet betegner hydrogen.

Ligeledes ifølge opfindelsen tilvejebringes der en fremgangsmåde til fremstillingen af optisk aktive forbindelser af formlen I og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte 5 deraf, hvilken fremgangsmåde omfatter spaltning af en forbindelse af formlen I, som indeholder mindst ét asymmetrisk carbonatom, og hvori R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 og A har de ovenfor anførte betydninger.

10 En egnet spaltende syre er f.eks. en optisk isomer af vinsyre, dibenzoylvinsyre, eller di-(p-toluoyl)vinsyre. Spaltningen gennemføres i et egnet opløsningsmiddel f.eks. en (1-3C)-alkanol, f.eks. methanol eller ethanol, eventuelt i blanding med vand, ethylacetat eller diethylether.

15 Aktiviteten af forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen som 5-HT antagonist er blevet påvist ved hjælp af følgende tests:

(1) In vitro 5-HT receptorbinding.

(a) Binding af tritieret 5-hydroxytryptamin
([3 H]5-HT).

20 Dette er en in vitro undersøgelse af affiniteten af testforbindelser for den centrale 5-HT₁ receptor (Molecular Pharmacology, 1979, 16, 687). Forbindelserne undersøges for deres evne til at flytte [3 H]5-HT fra et receptorsted på et synaptosomalpræparat fremstillet af rottehjernevæv. 25 Forbindelserne undersøges ved 3 µg/ml, og de betegnes som værende aktive, hvis de bevirker mere end 3% inhibering af specifik binding. Forbindelserne, der er af interesse, undersøges ved et koncentrationsinterval for at fastslå den absolutte styrke for denne receptor. Resultaterne 30 er udtrykt som pI₅₀-værdier, idet pI₅₀ er $-\log_{10}$ af kon-

centrationen af forbindelsen som er nødvendig for at flytte 50% af det specifikt bundne [³H]5-HT.

Binding af tritieret spiroperidol
([³H] spiroperidol).

5 Dette er en in vitro undersøgelse af affiniteten af testforbindelserne for den centrale 5-HT₂ receptor (Molecular Pharmacology, 1979, 16, 687). Forbindelserne undersøges for deres evne til at flytte [³H] spiroperidol fra en
10 receptor på et synaptosomalpræparat fremstillet af rottehjernebark. Forbindelserne undersøges ved 0,3 µg/ml, og de betegnes som aktive, hvis de bevirker mere end 50% inhibering af specifik binding. Forbindelserne, der er af interesse, undersøges ved en koncentrationsinterval som angivet ovenfor i forbindelse med [³H]5-HT binding. Resultaterne er udtrykt som pI₅₀-værdier, idet pI₅₀ er -log₁₀
15 af concentrationen af forbindelsen som er nødvendig til at flytte 50% af det specifikt bundne [³H]spiroperidol.

(2) Inhibering af trækninger i hovedet fremkaldt i mus ved hjælp af 5-hydroxytryptophan (5-HTP).

20 Dette er en in vivo undersøgelse af virkningen ved centrale 5-HT receptorer. Undersøgelsen omfatter at der administreres et forstadium af 5-HT, dvs. 5-HTP til mus. De resulterende høje koncentrationer af 5-HT som dannes i hjernen antages at være ansvarlig for de spontane trækninger i hovedet og ører, som ses i en periode efter administrationen af 5-HTP. Alle kendte centralt virkende
25 5-HT antagonist hætter trækingsreaktionen på en dosisafhængig måde.

Et interval af doser af forbindelserne, der skal undersøges, administreres intraperitonealt til han-mus (gennemsnitsvægt 18-20 g i grupper på 5) 15 minutter før en
30

intraperitoneal injektion af 5-HTP ved 300 mg/kg. Musene undersøges derpå 15 minutter senere for trækninger i hovedet, og resultaterne er udtrykt som ID_{50} -værdier. Ikke-specifik inhibering af reaktionen på grund af f.eks. sedation elimineres ved at bestemme nærværelsen eller fraværelsen af pinna-(øresnegl) refleksen på berøringsstimulering af øret.

(3) Antagonisme af fenfluramininduceret hyperthermi i rotter.

10 Dette er en følsom in vivo undersøgelse som er baseret på fenfluramins evne til at frigive 5-HT fra endogene neuronallagre.

Hun-rotter (Alderley Park stamme, 180-220 g) opbevares (5 pr. bur) under relativt varme betingelser (25-28°C) i 1 time før påbegyndelsen af undersøgelsen for at akklimatisere dyrene. Efter afslutningen af akklimatiseringsperioden måles rektaltemperaturen for hvert dyr, og disse temperaturer tjener som kontrol aflæsningen, hvorfra alle påvirkninger beregnes. Til optegningen af kontroltemperaturen (-1 time) administreres enten en testforbindelse eller bæreren (destilleret vand) oralt eller subkutant, og efter yderligere 1 times forløb (0 time) måles hver rottes rektaltemperatur. En dosis på 15 mg/kg fenfluramin, eller destilleret vand (kontrol), injiceres derpå intraperitonealt. Rektaltemperaturen måles derpå på de følgende tidspunkter efter administrationen af fenfluramin eller destilleret vand:

30 minutter og 1,2,3,4,5 og 6 timer.

30 Styrken af en forbindelse i denne undersøgelse udtrykkes som en ID_{50} -værdi, dvs. den dosis af forbindelsen som

reducerer den hypertermiske reaktion på en standarddosis af fenfluramin med 50%.

5 Styrken af en specifik forbindelse fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse afhænger af dens nøjagtige kemiske struktur, men generelt sagt udviser forbindelserne ifølge opfindelsen følgende styrker indenfor de efterfølgende intervaller i de ovennævnte undersøgelser:

10	Test (1) (a):	[³ H]5-HT binding:	pI ₅₀ 5-9
	Test (1) (b):	[³ H]spiroperidol=	
		binding	pI ₅₀ 5-9
	Test (2):	ID ₅₀ 0,1-50 mg/kg	
	Test (3):	ID ₅₀ 0,1-50 mg/kg	

15 Der ses ingen toksiske virkninger eller andre uønskede virkninger med forbindelserne ved doser, hvorved de er virksomme i de ovennævnte tests.

Illustrative LD₅₀-data for nogle forbindelser fremstillet følge opfindelsen er som følger:

2-(2-dimethylaminoethylthio)-3-phenylquinolinhydrochlorid.

Arter	Køn	Administrations- vej	LD ₅₀ (mg/kg)
20 Rotte	Hun	Oralt	> 1000
Rotte	Hun	Intraperitonealt	128
Mus	Han	Oralt	485
Mus	Han	Intraperitonealt	75

2-(2-dimethylaminoethylthio)-3-isopropylquinolinhydrochlorid.

25 LD₅₀ ca. 100 mg/kg intraperitonealt i mus.

2-(2-dimethylaminoethylthio)-3-(o-methoxyphenyl)-
quinolinhydrochlorid.

LD₅₀ ca. 150 mg/kg intraperitonealt i mus.

På grund af deres virkning som 5-HT antagonist kan
5 forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen anvendes klinisk til
humane patienter som psykotropiske midler til behandling-
en af sygdomme eller dårlige funktioner af centralnerve-
systemet f.eks. psykoser, skizofreni, mania, nervøsitet
eller depression, til behandlingen af migræne, urticaria,
10 astma, hypertension, pulmonar hypertension, vaskular spasme
og gastrointestinale forstyrrelser, og til at hæmme ag-
gregationen af blodplader. Når én af de nævnte forbindelser
anvendes klinisk til humane patienter anbefales det, at
der doseres:

- 15 (a) Oralt i en dosis på 0,5 mg/kg - 100 mg/kg med
passende mellemrum f.eks. 3 gange pr. dag, eller
- (b) intramuskulært i en dosis på 0,1 mg/kg -
20 mg/kg med passende mellemrum,
- (c) ved hjælp af en depotinjektion (2,5 - 100 mg/kg),
20 eller
- (d) rektalt i en dosis på 0,5 mg/kg - 200 mg/kg.

Farmaceutiske produkter, der omfatter en forbindelse af
formlen I, hvori A, R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ har de ovenfor
anførte betydninger eller er et farmaceutisk acceptabelt
25 syreadditionssalt deraf, og et inaktivt farmaceutisk accep-
tabelt fortyndingsmiddel eller bærestof fremstilles på sæd-
vanlig måde.

De farmaceutiske produkter indeholdende en forbindelse
fremstillet ifølge opfindelsen kan have en

form, som er velegnet til oral, parenteral eller rektal administration. De kan f.eks. foreligge som en oralt administrerbar enhedsdosis f.eks. tabletter eller kapsler, der eventuelt kan være indrettet til forhalet frigivelse eller i injicerbar form, f.eks. en steril injicerbar opløsning eller suspension, eller i form af en stikpille til rektal administration. De nævnte farmaceutiske produkter kan fremstilles ved hjælp af konventionelle fremgangsmåder under anvendelse af konventionelle fortyndingsmidler og bærer.

De farmaceutiske produkter indeholdende forbindelser fremstillet ifølge opfindelsen kan foruden en forbindelse af formlen I, hvori A, R¹, R², R³, R⁴ og R⁵ har de ovenfor anførte betydninger, eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, indeholde én eller flere af de følgende medikamenter:

1. kendte psykotropiske midler f.eks. antipsykotiske midler, f.eks. chlorpromazin, haloperidol eller fluphenazin, eller antidepressionsmidler f.eks. imipramin, mianserin eller desmethylamitryptalin,
2. kendte antimigrænemidler f.eks. ergotalkaloider og derivater deraf, og propranolol, clonidin, pitzotifen, O-acetylsalicylsyre eller paracetamol,
3. kendte antihypertensive midler f.eks. α -methyl-dopa, α -adrenergisk blokerende midler f.eks. prazosin, β -adrenergisk blokerende midler f.eks. propranolol eller atenolol, diuretika f.eks. hydrochlorthiazid eller frusemid, og vasodilatorer f.eks. minoxidil eller hydrallazin, og

4. kendte blodpladeaggregationsinhibitorer f.eks. dipyridamol, anturan, sulfinpyrazon, ticlopidin og O-acetylsalicylsyre.

Opfindelsen belyses af følgende eksempler, hvori inddampningerne blev gennemført under reduceret tryk (ca. 15 mm Hg) med mindre andet er anført, og den anvendte petroleumsether havde kogepunktet 60-80°C:

Eksempel 1.

2-dimethylaminoethanethiolhydrochlorid (3,4 g) blev sat
10 til en suspension af natriumhydrid (2,32 g af en 50% vægt/vægt dispersion i mineralolie) i dimethylformamid (25 ml) ved 0-5°C. Da alt hydrogenet var udviklet blev der tilsat 2-chlor-3-isopropylquinolin (4,0 g) og blandingen blev opvarmet til 80°C i 5 timer. Reaktionsblandingen blev derpå hældt i isvand (500 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 120 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket successivt med vand (100 ml) og mættet saltvand (100 ml) og derpå tørret (MgSO₄). Ethylacetatopløsningen blev
15 inddampet og olieresten blev kromatograferet på basisk aluminiumoxid (70 g, Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentration af chloroform i petroleumsether. Det opnåede eluat med 20% volumen/volumen chloroform i petroleumsether blev afdampet, olieresten blev opløst i diethylether, og det etheriske hydrogenchlorid
20 blev tilsat indtil udfældningen var fuldstændig. Den faste rest blev filtreret fra og krystalliseret fra ethanol/diethylether til opnåelse af 2-(2-dimethylaminoethylthio)-3-isopropylquinolinhydrochlorid, smeltepunkt 164-167°C.

30 2-chlor-3-isopropylquinolin, der blev anvendt som udgangsmateriale blev fremstillet på følgende måde:

Dimethylformamid (15,2 ml) blev under omrøring dryppet til phosphoroxychlorid (85 ml) ved 0-5°C. Blandingen blev omrørt i 30 minutter ved 0-5°C, og isovalerylanilidet (15 g) blev derpå tilsat. Blandingen blev opvarmet til 75°C i 5 16 timer, afkølet, hældt i isvand (3 liter), og ekstraheret med ethylacetat (4 x 250 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket successivt med vand (200 ml) og mættet saltvand (200 ml) og derpå tørret (MgSO₄). Ethylacetatopløsningen blev inddampet og olieresten blev kromatograferet på silica (500 g Merck type 7739), elueret med voksende koncentrationer af chloroform i petroleumsether. 10 Eluatet der blev opnået med 30% volumen/volumen chloroform i petroleumsether blev inddampet til opnåelse af 2-chlor-3-isopropylquinolin som en viskos olie, der blev 15 anvendt uden yderligere rensning.

Eksemplerne 2-5.

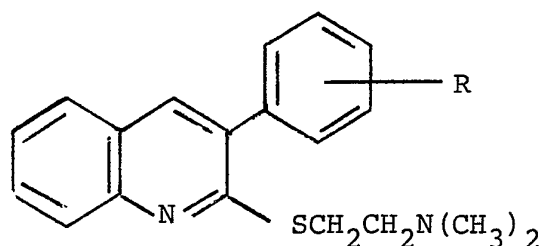
Eksempel 2.

2-dimethylaminoethanethiolhydrochlorid (58,40 g 80% vægt/vægt) blev sat til en suspension af natriumhydrid (31,68 g af en 50% vægt/vægt dispersion i mineralolie) i dimethylformamid (500 ml) ved 0-5°C. Da alt hydrogenet var udviklet blev der tilsat en opløsning af 2-chlor-3-phenylquinolin (72,70 g) i dimethylformamid (100 ml), og blandingen omrørt og opvarmet til 75°C i 5 timer. Reaktionsblandingen blev derpå hældt i isvand (4000 ml) og ekstraheret med ethylacetat (6 x 500 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket successivt med vand (1000 ml) og mættet saltvand (1000 ml), og derpå tørret (MgSO₄). Ethylacetatopløsningen blev inddampet og olieresten blev kromatograferet på basisk aluminiumoxid (1200 g, Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentrationer af chloroform i petroleumsether. Eluatet, der blev opnået med 10% volumen/volumen chloroform i petroleumsether, blev ind-

dampet. Den faste rest blev opløst i ethanol (800 ml) og behandlet med koncentreret saltsyre (25,2 ml). Ethanolet blev afdampet, og olieresten blev underkastet azeotropisk destillation med toluen. De opnåede faste stof blev om-

5 krystalliseret fra ethanol/diethylether og blev derpå vasket med et ringe volumen kold acetone. Blandingen blev filtreret og der blev som fast rest opnået 2-(2-dimethylaminoethylthio)-3-phenylquinolinhydrochlorid, smeltepunkt 195-198°C.

10 Den ovennævnte fremgangsmåde blev gentaget under anvendelse af det passende 2-chlor-3-(substitueret phenyl)quinolin-derivat som udgangsmateriale og der blev således opnået følgende forbindelser:



15

Eksempel nr.	R	Salt	Smeltepunkt
3	p-F	HCl, 1/4 H ₂ O	198-201
4	p-CH ₃	HCl	165-166
5	o-OCH ₃	HCl	214-216

2-chlor-3-(substitueret phenyl)quinolinderivaterne der blev anvendt som udgangsmaterialer blev fremstillet på følgende måde:

Fremstilling af anilider.

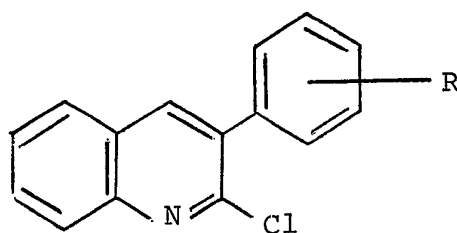
En blanding af o-methoxyphenyleddikesyre (10 g), oxalylchlorid (10 ml) og dimethylformamid (2 dråber) blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 16 timer. Overskud af oxalylchlorid blev afdampet, og resten blev opløst i
5 methyldichlorid (20 ml) og dråbevis under omrøring sat til en iskold opløsning af anilin (5,6 g) og triethylamin (6,1 g) i methyldichlorid (50 ml). Blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 16 timer, og derpå vasket successivt med 2M-saltsyre (25 ml) og vand (2 x
10 25 ml), og tørret (MgSO_4). Methyldichloridet blev afdampet og resten blev krystalliseret fra ethylacetat/petroleumsether til opnåelse af o-methoxyphenylacetanilid, smeltepunkt $204-206^\circ\text{C}$.

På lignende måde blev der opnået:

- 15 p-fluorphenylacetanilid, smeltepunkt $128-131^\circ\text{C}$ (krystalliseret fra toluen),
p-tolylacetanilid, smeltepunkt $144-147^\circ\text{C}$ (krystalliseret fra toluen).

Fremstilling af chlorquinolinderivater.

- 20 De følgende forbindelser blev fremstillet under anvendelse af de passende anilidderivater som udgangsmateriale på tilsvarende måde som beskrevet i eksempel 1 vedrørende fremstillingen af 2-chlor-3-isopropylquinolin:



R	Smeltepunkt.
p-F	88-90
p-CH ₃	Olie
o-OCH ₃	84-85

5 Eksempel 6.

Natriumhydrid (1,92 g af en 50% vægt/vægt dispersion i mineralolie) blev sat til en opløsning af 3-phenylquinolin-2-thion (4,74 g) i dimethylformamid (50 ml) ved omgivelsernes temperatur. Da alt hydrogenet var udviklet blev

10 der tilsat 2-methylaminoethylchlorid (2,6 g) og blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 20 timer. Reaktionsblandingen blev derpå hældt i vand (600 ml) og ekstraheret med ethylacetat (2 x 100 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket med vand (2 x 50 ml), og derpå tørret

15 (MgSO₄). Opløsningsmidlet blev afdampet, og resten blev opløst i diethylether (75 ml) og behandlet med etherisk hydrogenchlorid indtil udfældningen var fuldstændig. Blandingen blev filtreret og den faste rest blev krystalliseret

20 fra ethanol/diethylether til opnåelse af 2-(2-methylaminoethylthio)-3-phenylquinolinhydrochloridhemihydrat, smeltepunkt 168-170°C.

Thionen der blev anvendt som udgangsmateriale blev fremstillet på følgende måde:

25 En blanding af 2-chlor-3-phenylquinolin (3,4 g) og thio=urinstof (1,2 g) i ethanol (20 ml) blev tilbagesvalet i

1 time. Opløsningen fik lov til at afkøle til omgivelsernes temperatur og diethylether (10 ml) blev tilsat. Det udfældede faste stof blev filtreret fra, dispergeret i M-natriumhydroxid (70 ml), og opvarmet på et dampbad i 2 timer. Reaktionsblandingen blev syrnede med 2M-saltsyre. Den resulterende blanding blev filtreret, og den faste rest blev omrørt med varm ethanol (50 ml) og filtreret. Der blev således som den faste rest opnået 3-phenylquinolin-2-thion, smeltepunkt 242-244°C.

10 Eksempel 7.

En opløsning af 2-(2-oxopropylthio)-3-phenylquinolin (2,2 g) i tør ethanol (50 ml) blev sat til en blanding af dimethylamin i ethanol (1 ml af en 33% vægt/volumen opløsning) og iseddikesyre (0,7 g). Natriumcyanoborhydrid (0,3 g) blev derpå tilsat. Blandingen blev omrørt i 18 timer ved omgivelsernes temperatur i nærværelse af en molekylsi (0,5 g af type 3A). Mere dimethylaminopløsning i ethanol (1,3 ml af en 33% vægt/volumen opløsning), iseddikesyre (0,9 g) og natriumcyanoborhydrid (0,3 g) blev derpå tilsat og blandingen blev omrørt i 24 timer ved omgivelsernes temperatur. Molekylsien blev filtreret fra, og opløsningen inddampet. 2M-saltsyreopløsning (20 ml) blev sat til resten og blandingen blev vasket med ethylacetat (20 ml). Den vandige fase blev gjort basisk med 2M-natriumhydroxidopløsning (25 ml) og ekstraheret med diethylether (3 x 50 ml). Diethyletherekstrakten blev vasket med vand (50 ml) og tørret ($MgSO_4$). Diethyletheropløsningen blev inddampet og resten kromatograferet på basisk aluminiumoxid (75 g Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentrationer af chloroform i petroleums-ether. Eluatet der blev opnået med 20% volumen/volumen chloroform i petroleumsether blev inddampet. Resten blev opløst i diethylether (20 ml), og etherisk hydrogenchlorid blev tilsat indtil udfældningen var fuldstændig. Det faste

stof blev filtreret fra og krystalliseret fra ethanol/diethylether til opnåelse af 2-(2-dimethylaminopropylthio)-3-phenylquinolinhydrochlorid, smeltepunkt 158-160°C.

5 Quinolinderivatet der blev anvendt som udgangsmateriale kan fremstilles på følgende måde:

3-phenylquinolin-2-thion (3,5 g) blev tilsat portionsvis til en omrørt suspension af natriumhydrid (0,72 g af en 50% vægt/vægt dispersion i mineralolie) i dimethylformamid (50 ml) ved omgivelsernes temperatur. Da alt hydrogenet var udviklet blev der tilsat chloracetone (1,5 g) og reaktionsblandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 18 timer. Reaktionsblandingen blev hældt i vand (400 ml) og ekstraheret med ethylacetat (2 x 100 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket med vand (2 x 50 ml) og tørret (MgSO₄). Opløsningsmidlet blev afdampet og resten ble kromatograferet på basisk aluminiumoxid (100 g, Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentration af chloroform i petroleumsether. Eluatet der blev opnået med 10% volumen/volumen chloroform i petroleumsether blev inddampet til opnåelse af 2-(2-oxopropylthio)-3-phenylquinolin, smeltepunkt 88-90°C.

Eksempel 8.

Boran-dimethylsulfidkompleks (10 - 10,2M, 1,5 ml) blev dråbevis sat til en opløsning af 2-[1-(dimethylcarbamoyl)=ethylthio]-3-phenylquinolin (2 g) i tør tetrahydrofuran (50 ml) ved omgivelsernes temperatur. Blandingen blev derpå opvarmet moderat under tilbagesvaling i 6 timer. Methanol (20 ml) blev tilsat, blandingen blev omrørt i 18 timer ved omgivelsernes temperatur, og derpå tilbagesvalet i 2 timer. Opløsningsmidlet blev afdampet og et overskud af en mættet opløsning af hydrogenchlorid i diethylether blev sat til den olieagtige rest. Opløsnings-

midlet blev afdampet, og olieresten opløst i vand (20 ml),
gjort basisk med 2M-natriumhydroxidopløsning (10 ml) og
ekstraheret med ethylacetat (3 x 20 ml). Ethylacetat-
ekstrakten blev vasket med vand (20 ml) og derpå tørret
5 (MgSO₄). Opløsningsmidlet blev afdampet og olieresten
blev kromatograferet på basisk aluminiumoxid (20 g
Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentration
af chloroform i petroleumsether. Eluatet der blev opnået
med 50% volumen/volumen chloroform i petroleumsether
10 blev inddampet. Olieresten blev opløst i diethylether
(20 ml), og etherisk hydrogenchlorid blev tilsat indtil
udfældningen var fuldstændig. Den faste rest blev filtreret
fra og gav ved krystallisation fra ethanol/diethylether
2-[1-dimethylaminomethyl)-ethylthio]-3-phenylquinolin=
15 hydrochlorid, smeltepunkt 197-200°C.

Quinolinderivatet der blev anvendt som udgangsmateriale blev
opnået på følgende måde:

3-phenylquinolin-2-thion (4,74 g, se eksempel 6) blev
portionsvis sat til en velomrørt suspension af natrium=
20 hydrid (1,06 g af en 50% vægt/vægt dispersion i mineral-
olie) i dimethylformamid (25 ml) ved 0-5°C. Efter ud-
vikling alt hydrogengassen blev 2-chlor-N,N-dimethylacet-
amid (2,19 g) tilsat og blandingen blev opvarmet til 80°C
i 2 timer. Reaktionsblandingen blev derpå hældt i vand
25 (300 ml) og ekstraheret med ethylacetat (4 x 50 ml).
Ethylacetatekstrakten blev vasket med vand (50 ml), og
derpå tørret (MgSO₄). Opløsningsmidlet blev afdampet
og olieresten blev kromatograferet på basisk aluminium=
oxid (70 g Brockmann kvalitet III), elueret med voksende
30 koncentration af chloroform i petroleumsether. Eluatet
der blev opnået med 20% volumen/volumen chloroform i pe-
troleumsether blev inddampet. Den faste rest blev krystal-
liseret fra ethylacetat/petroleumsether til opnåelse af
2-(dimethylcarnamoylmethylthio)-3-phenylquinolin, smelte-

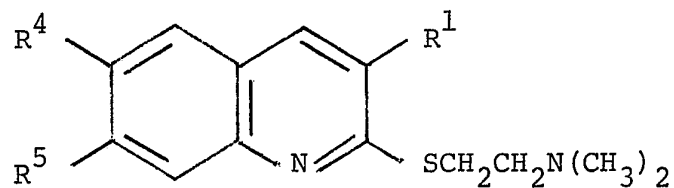
punkt 86-89°C.

Til en opløsning af lithium-di-isopropylamid (fremstillet af diisopropylamin (6,2 ml) og n-butyllithium (24,7 ml af en 1,7M opløsning i hexan) i tør tetrahydrofuran (100 ml) ved -78°C under argon) blev der sat en opløsning af 2-(dimethylcarbamoylmethylthio)-3-phenylquinolin (6,6 g) i tør tetrahydrofuran (50 ml) ved -60°C. Blandingen blev derpå omrørt i 15 minutter ved -60°C. Jodmethan (2,7 ml) blev tilsat og blandingen fik lov til at antage omgivelsernes temperatur. Iseddikesyre (2,6 ml) blev derpå tilsat, efterfulgt af vand (200 ml). Tetrahydrofuranfasen blev skilt fra og opbevaret, og det vandige lag blev ekstraheret med ethylacetat (2 x 30 ml). Ethylacetat- og tetrahydrofuranfaserne blev forenet og tørret (MgSO₄). Opløsningsmidlet blev afdampet og olieresten blev kromatograferet på basisk aluminiumoxid (100 g Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentration af chloroform i petroleumsether. Eluatet der blev opnået med 20% volumen/volumen chloroform i petroleumsether ved indampning gav 2-[1-(dimethylcarbamoyl)ethylthio]-3-phenylquinolin som en viskos olie, der blev anvendt uden yderligere rensning.

Eksempel 9.

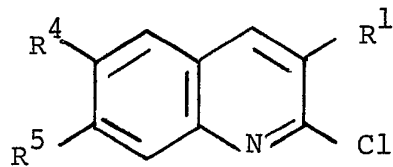
En opløsning af 2-dimethylaminoethanethiolhydrochlorid (1,7 g) i dimethylformamid (25 ml) blev dryppet til en suspension af natriumhydrid (0,5 g) i en opløsning af 2-chlor-3-cyklopropylquinolin (2,0 g) i dimethylformamid (25 ml) ved 0-5°C. Blandingen blev derpå opvarmet til 80°C i 4 timer og derpå hældt i isvand (200 ml), og ekstraheret med ethylacetat (3 x 100 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket successivt med mættet saltvand (100 ml) og vand (3 x 100 ml), tørret (Na₂SO₄), og opløsningsmidlet

- afdampet. Resten blev kromatograferet på silicagel (Merck 9385, 200 g) under anvendelse af 10% volumen/volumen methanol i ethylacetat som elueringsmiddel. Den passende fraktion (overvåget ved hjælp af tyndtlagskromatografi) blev inddampet, opløst i methanol, og ét ækvivalent vandfri oxalsyre blev tilsat. Opløsningsmidlet blev afdampet og resten krystalliseret fra methanol/diethylether til opnåelse af 3-cyklopropyl-2-(2-dimethylaminoethylthio)quinolinhydrogenoxalat, smeltepunkt 158°C.
- 10 Den ovennævnte fremgangsmåde blev gentaget under anvendelse af det passende 2-chlorquinolinderivat som udgangsmateriale til opnåelse af forbindelserne som er vist i den efterfølgende tabel. Hvor det er angivet blev hydrochloridsaltet fremstillet under anvendelse af koncentreret saltsyre i stedet for oxalsyre.
- 15



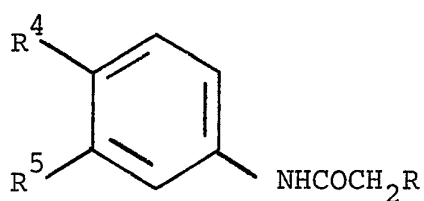
Eksempel nr.	R ¹	R ⁴	R ⁵	Salt	Smeltepunkt.
10	n-propyl	H	H	hydrogen=oxalat	164-166
11	o-methoxy=phenyl	methyl	H	hydrogen=oxalat	164
12	n-butyl	H	H	hydro=chlorid	164-166
13	s-butyl	H	H	hydrogen=oxalat	153-155
14	2-pyridyl	H	H	hydrogen=oxalat	134-136
15	2-thienyl	H	H	hydrogen=oxalat	184-194
16	3-thienyl	H	H	hydrogen=oxalat	167-169
17	2-methyl-4-thiazolyl	H	H	hydrogen=oxalat	167
18	phenyl	H	methoxy	dihydro=chlorid	84-85
19	phenyl	methoxy	H	hydrogen=oxalat	176-178
20	phenyl	H	n-propoxy	hydrogen=oxalat	174-175
21	phenyl	H	methyl	hydrogen=oxalat	210-212
22	phenyl	H	Br	hydrogen=oxalat	216-218
23	phenyl	Cl	H	hydrogen=oxalat	200-202
24	phenyl	Br	H	hydrogen=oxalat	208-210

Mange af 2-chlorquinolinderivaterne der blev anvendt som udgangsmateriale er hidtil ukendte forbindelser. De blev fremstillet ud fra de tilsvarende anilider ved hjælp af fremgangsmåden der er beskrevet i eksempel 1 til fremstilling af følgende forbindelser:



R ¹	R ⁴	R ⁵	smeltepunkt
n-propyl	H	H	31
cyklopropyl	H	H	olie
s-butyl	H	H	olie
2-pyridyl	H	H	79-82
2-thienyl	H	H	olie
3-thienyl	H	J	olie
2-methyl-4-thiazolyl	H	H	117-119
phenyl	H	methoxy	126-128
phenyl	methoxy	H	olie
phenyl	H	n-propoxy	65-67
phenyl	H	methyl	68-70

De følgende hidtil ukendte anilider blev fremstillet som beskrevet i eksempel 1:



R	R ⁴	R ⁵	Smeltepunkt/kogepunkt.
o-methoxyphenyl	methyl	H	86
3-thienyl	H	H	123-125
phenyl	H	Pr ⁿ O	kogepunkt 95-98/ 0,5 mm Hg

Fremstilling af α -(2-methyl-4-thiazolyl)acetanilid.

En opløsning af 2-(2-methyl-4-thiazolyl)eddikesyre (6,4 g) og anilin (3,6 ml) i tør methyldichlorid (50 ml) blev
5 omrørt ved omgivelsernes temperatur og dicyklohexylcarbodiimid (9 g) blev tilsat som 1 g portioner i løbet af 30 minutter. Blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 2 timer, filtreret og opløsningsmidlet af-
10 dampet. Den faste rest blev krystalliseret fra vandig ethanol til opnåelse af anilidet, smeltepunkt 124°C.

Fremstilling af 6- og 7-halogen-2-chlor-3-phenylquinoliner.

Fremgangsmåden der er beskrevet i dette eksempel vedrørende fremstillingen af 2-chlorquinolinderivater er ikke velegnede, når anilindelen er substitueret med en
15 halogensubstituent. I disse tilfælde blev følgende fremgangsmåde anvendt.

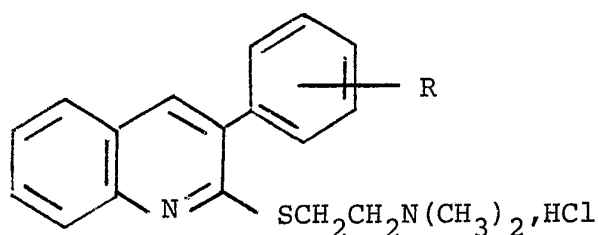
6-chlor-3-phenylquinolin-2-on (6,7 g) og phosphoroxychlorid (100 ml) blev opvarmet sammen under tilbagesvaling i 2 timer. Reaktionsblandingen blev derpå hældt
20 i isvand (1000 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 100 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket med vand (3 x 50 ml) og tørret (Na₂SO₄), og opløsningsmidlet

blev afdampet. Det resulterende faste stof blev krystalliseret fra ethanol til opnåelse af 2,6-dichlor-3-phenylquinolin, smeltepunkt 147-149°C.

På lignende måde blev der fremstillet 6-brom-2-chlor-3-phenylquinolin, smeltepunkt 136-137°C, og 7-brom-2-chlor-3-phenylquinolin (som en blanding med 5-bromisomeren). De substituerede quinoloner der blev anvendt som udgangsmateriale blev fremstillet ved hjælp af fremgangsmåde ifølge Manimara og Ramahrishnan der er beskrevet i Indian Journal of Chemistry, 1979, 18B, 324-330, og blev anvendt uden rensning.

Eksemplerne 25-38.

Fremgangsmåden der er beskrevet i eksempel 2 blev gentaget under anvendelse af en ækvivalent mængde af den passende 2-chlor-3-(substitueret phenyl)quinolin som udgangsmateriale og der blev således opnået følgende forbindelser:



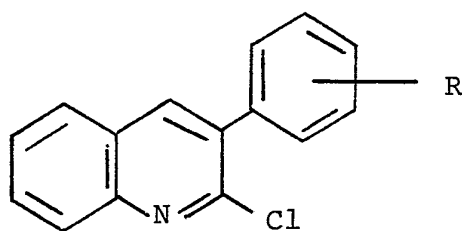
Eksempel nr.	R	Smeltepunkt
--------------	---	-------------

25	m-methoxy	191-193
26	p-methoxy	194-195
27	p-chlor	209-211
28	p-brom	216-218
29	p-n-propoxy	156-162
30	p-cyano	251-252

Eksempel nr.	R	Smeltepunkt
31	p-trifluormethyl	220-222
32	2,5-dimethoxy	205
33	p-methylthio	208-211
34	o-methyl	207-209
35	o-fluor	187-189
36	o-chlor	210-212
37	m-fluor	169-171
38	m-methyl	157-159

2-chlorquinolinderivaterne der blev anvendt som udgangsmaterialer i eksemplerne 25-38 blev opnået ud fra det passende anilid på tilsvarende måde som beskrevet i eksempel 1:

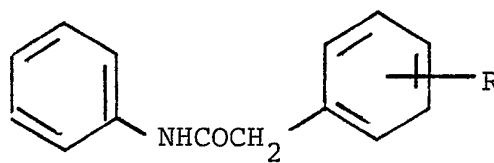
5



R	Smeltepunkt
m-methoxy	olie
p-methoxy	87-88
p-chlor	90-92
p-brom	96-98
p-n-propoxy	olie
p-cyano	112-114
p-trifluormethyl	89-92

R	Smeltepunkt
2,5-dimethoxy	102-104
p-methylthio	105-108
o-methyl	93-95
o-fluor	111-113
o-chlor	116-118
m-fluor	50-52
m-methyl	77-78

5 De følgende hidtil ukendte anilider, der blev anvendt som udgangsmaterialer ved fremstillingen af de tilsvarende 2-chlorquinoliner, blev fremstillet ud fra anilin og den tilsvarende substituerede phenyleddikesyre på en tilsvarende måde som den i eksempel 2 beskrevne:



R	Smeltepunkt
m-methoxy	107-109
p-methoxy	115-116
p-n-propoxy	115
p-trifluormethyl	154-156
2,5-dimethoxy	118
p-methylthio	115-117

R	Smeltepunkt
o-fluor	127-129
m-fluor	104-107
m-methyl	77-78

Eksemplerne 39 og 40.

5 Fremgangsmåden der er beskrevet i eksempel 2 blev gen-
taget under anvendelse af en ækvivalent mængde 2-amino-
ethanthiolhydrochlorid i stedet for 2-dimethylaminoethan-
thiolhydrochlorid. Der blev således opnået:

2-(2-aminoethylthio)-3-phenylquinolinhydrochlorid, smelte-
punkt 232-237°C (eksempel 39), og

10 2-(2-aminoethylthio)-3-(o-methoxyphenyl)quinolinhydro-
chlorid, smeltepunkt 180°C (eksempel 40).

Eksemplerne 41 og 42.

15 Fremgangsmåden der er beskrevet i eksempel 6 blev gen-
taget under anvendelse af en ækvivalent mængde 3-n-bu-
tylquinolin-2-thion eller 3-(o-methoxyphenyl)quinolin-
2-hion som udgangsmateriale i stedet for 3-phenylquinolin-
2-thion. Der blev således opnået henholdsvis:

3-n-butyl-2-(2-methylaminoethylthio)quinolinhydrogen-
oxalat, smeltepunkt 167-169°C (eksempel 41), og

20 3-(o-methoxyphenyl)-2-(2-methylaminoethylthio)quinolin-
hydrochlorid, smeltepunkt 210°C (eksempel 42).

Eksempel 43.

Fremgangsmåden der er beskrevet i eksempel 2 blev gentaget under anvendelse af en ækvivalent mængde 2-diethylaminoethanthiolhydrochlorid i stedet for 2-dimethylaminoethanthiolhydrochlorid. Der blev således opnået 2-(2-diethylaminoethylthio)-3-phenylquinolinhydrochlorid, smeltepunkt 144-146°C.

Eksempel 44.

Boran-dimethylsulfidkompleks (0,37 ml) blev dryppet til en opløsning af 2-(2-N-acetyl-N-methylaminoethylthio)-3-phenylquinolin (0,5 g) i vandfri tetrahydrofuran (10 ml) under en argonatmosfære. Blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 4 timer og derpå afkølet. Methanol (2 ml) blev tilsat og blandingen fik lov til at henstå ved omgivelsernes temperatur i 16 timer. Opløsningsmidlet blev derpå afdampet, og til resten blev der sat 2M-saltsyre (10 ml) og methanol (5 ml), og blandingen blev opvarmet på et dampbad i 1,5 time. Opløsningen blev afkølet til omgivelsernes temperatur, gjort basisk med fast natriumbicarbonat, og ekstraheret med ethylacetat (3 x 15 ml). Den organiske ekstrakt blev vasket med vand (3 x 10 ml), tørret (Na_2SO_4), og inddampet til tørhed under reduceret tryk. Resten blev kromatograferet på sislicagel (Merck 9385, 80 g) under anvendelse af 10% volumen/volumen methanol i ethylacetat som elueringsmiddel. Den ønskede fraktion blev opsamlet og inddampet. Resten blev opløst i methanol og vandfri oxalsyre (0,064 g) blev tilsat. Den resulterende blanding blev filtreret og den faste rest blev krystalliseret fra methanol/ether til opnåelse af 2-(2-N-ethyl-N-methylaminoethylthio)-3-phenylquinolindihydrogenoxalathemihydrat, smeltepunkt 179-181°C.

2-(2-N-acetyl-N-methylaminoethylthio)-3-phenylquinolin
der blev anvendt som udgangsmateriale blev opnået på
følgende måde:

5 Acetylchlorid (0,2 ml) blev sat til en opløsning af
2-(2-methylaminoethylthio)-3-phenylquinolin (0,8 g) i
methyldichlorid (25 ml) og triethylamin (0,56 ml), og
blandingen blev holdt ved omgivelsernes temperatur i
1 time. Blandingen blev vasket successivt med 2M-salt-
10 syre (3 x 10 ml) og vand (3 x 10 ml), tørret (Na_2SO_4),
og inddampet til tørhed til opnåelse af N-acetylderivat-
et, der blev anvendt uden yderligere rensning.

Eksempel 45.

15 En 1M-opløsning af tetra-n-butylammoniumfluorid i tetra-
hydrofuran (12 ml) blev sat til en opløsning af 2-{trans-
2-[2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonylamino]-cyklopropyl-
thio}-3-phenylquinolin (3,5 g) i tør acetonitril (35 ml),
og blandingen ble omrørt ved 50°C under argon i 5 timer.
Blandingen blev afkølet, opløsningsmidlet afdampet, og
olieresten blev fordelt mellem ethylacetat (70 ml) og
20 vand (35 ml). Blandingen blev separeret og den organiske
fase blev vasket med vand (2 x 30 ml) og tørret (Na_2SO_4).
Opløsningsmidlet blev afdampet og den brune olierest
(2,7 g) blev kromatograferet på basisk aluminiumoxid
(180 g, Brockmann, kvalitet III), elueret med 30% volumen/
25 volumen chloroform petroleumsether til opnåelse af
2-(trans-2-aminocyklopropylthio)-3-phenylquinolin som
en lysegul olie, der gav et hydrochlorid med smeltepunkt
140°C.

30 Quinolinderivatet der blev anvendt som udgangsmateriale
blev opnået på følgende måde:

3-phenylquinolin-2-thion (6,40 g) blev sat portionsvis

til en omrørt suspension af natriumhydrid (1,34 g 50% vægt/vægt dispersion i mineralolie) i tørt dimethylformamid (43 ml) ved 0-5°C under argon. Blandingen blev omrørt i 1 time ved omgivelsernes temperatur, hvorpå
5 der blev tilsat en opløsning af en cis/trans-blanding af ethyl-2-bromcyklopropancarboxylat (5,17 g) i dimethylformamid (10 ml). Blandingen blev omrørt i 2,5 time ved 90°C, afkølet til 10°C, og holdt i en blanding af vand (700 ml) og mættet saltvand (250 ml). Blandingen
10 blev ekstraheret med ethylacetat (5 x 120 ml). Den organiske ekstrakt blev vasket med mættet saltvand (200 ml), tørret (Na₂SO₄) og opløsningsmidlet afdampet. Den gule olie-rest blev kromatograferet på basisk aluminiumoxid (210 g Brockmann kvalitet III), elueret med petroleumsether til
15 opnåelse af 2-(trans-2-ethoxycarbonylcyklopropylthio)-3-phenylquinolin smeltepunkt 94-94,5°C (krystalliseret fra isopropanyl).

En opløsning af natriumhydroxid (0,37 g) i vand (3,6 ml) blev sat til en opløsning af den ovennævnte ethoxycarbonyl-derivat (2,43 g) i t-butanol (90 ml). Blandingen blev om-
20 rørt i 16 timer ved 20°C og derpå i 5 timer ved 40°C. Blandingen blev afkølet til omgivelsernes temperatur, holdt i en blanding af vand (400 ml) og mættet saltvand (200 ml), og vasket med diethylether (100 ml). Den vandige fase
25 blev afkølet til 5°C, syrnet til pH-værdi 3 med fortyndet saltsyre, ekstraheret med ethylacetat (5 x 150 ml). Den organiske ekstrakt blev tørret (Na₂SO₄) og opløsningsmidlet afdampet. Den faste rest blev krystalliseret fra ethylacetat/petroleumseher til opnåelse af 2-(trans-2-
30 carboxycyklopropylthio)-3-phenylquinolin, smeltepunkt 168,5-169,5°C.

En opløsning af 2-(trans-2-carboxycyklopropylthio)-3-phenylquinolin (3,26 g), diphenylphosphorylazid (2,21 ml)

og triethylamin (1,43 ml) i tør toluen (65 ml) blev omrørt under argon i 2 timer ved 90°C. 2-(trimethylsilyl)ethanol (1,53 ml blev tilsat, og reaktionsblandingen blev omrørt i yderligere 16 timer ved 90°C. Blandingen blev afkølet til omgivelsernes temperatur, vasket med vand (2 x 20 ml), tørret (Na₂SO₄), og toluenet fjernet under reduceret tryk. Den brune olierest (5,5 g) blev rensat på en basisk aluminiumoxidsøjle (200 g, Brockmann kvalitet III) ved eluering med 20% volumen/volumen chloroform i petroleumsether til opnåelse af 2-{trans-2-[2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonylamino]cyklopropylthio}-3-phenylquinolin som en lysegul olie, der blev karakteriseret ved hjælp af massespektrometri, molekularion svarer til 436, og ved kernemagnetisk resonansspektrometri (CDCl₃-opløsning, 90 MHz), multiplet 2,5 δ (2H, cyklopropanmethin).

Eksempel 46.

Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid (en 3,4M-opløsning i toluen, 3,2 ml) blev sat til en opløsning af 2-(2-N-ethoxycarbonyl-N-methylaminoethylthio)-3-phenylquinolin (1,0 g) i di-(2-methoxyethyl)-ether (3,2 ml) ved 20°C og under en argonatmosfære. Blandingen blev opvarmet til 85°C i 2 timer. Blandingen blev afkølet til omgivelsernes temperatur, og opløsningsmidlet blev derpå afdampet under et kraftigt vakuum (ca. 0,5 mm Hg) ved 20°C. Vand (10 ml) og 2M-natriumhydroxid (10 ml) blev sat til resten. Blandingen blev ekstraheret med methylen-dichlorid (3 x 20 ml). Den organiske ekstrakt blev tørret (Na₂SO₄), opløsningsmidlet blev afdampet, og resten blev kromatograferet på silicagel (Merck 9385, 80 g) under anvendelse af 5% volumen/volumen methanol i ethylacetat, til opnåelse af 2-(2-dimethylaminoethylthio)-3-phenylquinolen, der er identiske med produktet der er

beskrevet i eksempel 2.

Ethoxycarbonylderivatet der blev anvendt som udgangsmateriale kan opnås på følgende måde:

5 Ethylchlorformiat (0,5 ml) blev sat til en opløsning af 2-(2-methylaminoethylthio)-3-phenylquinolin i methylen= dichlorid (20 ml) og triethylamin (1,15 ml), og blandingen blev holdt ved omgivelsernes temperatur i 1 time. Blandingen blev derpå vasket successivt med 2M-saltsyre (3 x 100 ml) og vand (3 x 10 ml), tørret (Na_2SO_4), og opløsningsmidlet afdampet. Resten blev krystalliseret fra ethanol til opnåelse af 2-(2-N-ethoxycarbonyl-N-methylaminoethylthio)-3-phenylquinolin, smeltepunkt 99-101°C.

Eksempel 47.

15 2-dimethylaminoethanthiolhydrochlorid (0,88 g) blev sat til en suspension af natriumhydrid (1,1 g af en 50% vægt/vægt dispersion i mineralolie) i dimethylformamid (50 ml) ved 0-5°C. Efter udvikling af hele hydrogenmængden, blev der tilsat en opløsning af 2-chlor-3-p-
20 hydroxyphenylquinolin (1,6 g) i dimethylformamid (10 ml) og blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 16 timer. Yderligere 2-dimethylaminoethanthiolhydrochlorid (0,32 g), efterfulgt af en suspension af natrium= hydrid (0,4 g af en 50% vægt/vægt dispersion i mineral-
25 olie) blev tilsat, og blandingen blev opvarmet til 65°C i 2 timer. Blandingen blev derpå afkølet til omgivelsernes temperatur, hældt i vand (500 ml) og indstillet til pH-værdi 2 med 2M-saltsyre. Opløsningens pH-værdi blev derpå indstillet på 8 med mættet natriumbicarbonatop-
30 løsnings, hvorefter der blev ekstraheret med ethylacetat (2 x 100 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket med vand (2 x 50 ml) og tørret (MgSO_4). Opløsningsmidlet blev af-

dampet, resten blev opløst i diethylether (200 ml), og etherisk hydrogenchlorid blev tilsat. Opløsningsmidlet blev afdampet og resten blev krystalliseret fra ethanol/diethylether til opnåelse af 2-(2-dimethylaminoethylthio)-
5 3-(p-hydroxyphenyl)quinolinhydrochlorid, smeltepunkt 220-222°C.

Quinolinderivatet der blev anvendt som udgangsmateriale blev opnået på følgende måde:

En blanding af p-acetoxyphenyleddikesyre (6,2 g), oxalylchlorid (10 g) og dimethylformamid (2 dråber) blev omrørt
10 ved omgivelsernes temperatur i 16 timer. Oxalylchloridoverskuddet blev afdampet, resten blev opløst i methylen-dichlorid (50 ml), og opløsningen blev dryppet til en omrørt iskold opløsning af anilin (3 g) og triethylamin
15 (3,2 g) i methylen-dichlorid (50 ml). Blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 3 timer, og derpå vasket successivt med 2M-saltsyre (25 ml), vand (25 ml), mættet natriumcarbonatopløsning (10 ml), og vand (2 x 25 ml) og derpå tørret ($MgSO_4$). Opløsningsmidlet blev afdampet
20 og resten bestående af p-acetoxyphenylacetanilid blev anvendt uden yderligere rensning.

Dimethylformamid (1,7 g) blev tilsat dråbevis under omrøring til phosphoroxychlorid (10 ml) ved 0-5°C, og p-acetoxyphenylacetanilid (4 g) blev derpå tilsat.
25 Blandingen blev opvarmet til 75°C i 16 timer, afkølet til omgivelsernes temperatur, og hældt i vand (600 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 100 ml). Ethylacetat-ekstrakten blev vasket successivt med mættet natriumcarbonatopløsning (25 ml) og vand (2 x 25 ml), og derpå
30 tørret ($MgSO_4$). Opløsningsmidlet blev afdampet og olie-resten blev kromatograferet på basisk aluminiumoxid (200 g, Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentrationer af chloroform i petroleumsether, efter-

fulgt af methanol i chloroform. Det med 1% volumen/volumen methanol i chloroform opnåede eluat blev inddampet. Resten blev krystalliseret fra ethylacetat/petroleumsether til opnåelse af 2-chlor-3-(p-hydroxyphenyl)quinolin, smeltepunkt 164-166°C.

Eksempel 48.

Natriumhydrid (0,68 g af en 50% vægt/vægt dispersion i mineralolie) blev sat til en opløsning af 3-phenylquinolin-2-thion (1,6 g) i dimethylformamid (10 ml) ved omgivelsernes temperatur. Efter udviklingen af alt hydrogenet blev der tilsat trans-2-chlorcyklohexylaminhydrochlorid (1,2 g) og reaktionsblandingen blev omrørt ved 60°C i 20 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet til omgivelsernes temperatur, fortyndet med vand (100 ml), og ekstraheret med ethylacetat (2 x 30 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket med vand (2 x 10 ml) og derpå tørret (MgSO₄). Opløsningsmidlet blev afdampet og resten blev kromatograferet på basisk aluminiumoxid (100 g, Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentrationer af chloroform i petroleumsether, efterfulgt af chloroform. Chloroformeluatet blev inddampet. Resten blev opløst i diethylether (100 ml), og etherisk hydrogenchlorid blev tilsat indtil udfældningen var fuldstændig. Opløsningsmidlet blev afdampet og resten blev krystalliseret fra ethylacetat til opnåelse af 2-(trans-2-aminocyklohexylthio)-3-phenylquinolinhydrochlorid, smeltepunkt 223-225°C.

Eksempel 49.

Formaldehyd (3,2 ml af en 37% vægt/volumen opløsning i vand) blev sat til en opløsning af 2-(trans-2-aminocyklohexylthio)-3-phenylquinolin (1,7 g) i myresyre (4 ml) ved omgivelsernes temperatur. Blandingen blev

opvarmet under tilbagesvaling i 16 timer. Blandingen blev afkølet til omgivelsernes temperatur og hældt i vand (50 ml). Blandingen blev indstillet til pH-værdi 10 med 2N-natriumhydroxidopløsning, og ekstraheret med ethylacetat (3 x 15 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket med vand (3 x 10 ml), og tørret ($MgSO_4$). Opløsningsmidlet blev afdampet og resten blev kromatograferet på basisk aluminiumoxid (100 g, Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentrationer af chloroform i petroleumsether. Eluatet der blev opnået med 20% volumen/volumen chloroform i petroleumsether blev indampet. Resten blev opløst i diethylether (25 ml), og etherisk hydrogenchlorid blev tilsat indtil udfældningen var fuldstændig. Opløsningsmidlet blev afdampet og resten blev krystalliseret fra ethylacetat til opnåelse af 2-(trans-2-dimethylaminocyklohexylthio)-3-phenylquinolinhydrochlorid, smeltepunkt 199-202°C.

2-(trans-2-aminocyklohexylthio)-3-phenylquinolinet der blev anvendt som udgangsmateriale blev opnået ved at følge fremgangsmåden der er beskrevet i eksempel 48 indtil det trin, hvor chloroformeluatet blev inddampet.

Eksempel 50.

Natriumhydrid (0,48 g af en 50% vægt/vægt dispersion i mineralolie) blev vasket med petroleumsether (25 ml) under en argonatmosfære. Opløsningsmidlet blev dekanteret, dimethylsulfoxid (5 ml) blev tilsat, og blandingen blev opvarmet til 50°C i 1 time. Blandingen blev afkølet til omgivelsernes temperatur og der blev tilsat vand (0,18 ml), efterfulgt af en opløsning af methyl-N-[cis-2-(3-phenyl-2-quinolylthio)cyclohexyl]carbammat (1,3 g) i dimethylsulfoxid (5 ml). Blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 1 time og derpå ved 50°C i 1,5 time. Blandingen blev afkølet til omgivelsernes

temperatur, fortyndet med vand (100 ml), og ekstraheret med ethylacetat (2 x 25 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket med vand (2 x 10 ml) og tørret ($MgSO_4$). Opløsningsmidlet blev afdampet og resten kromatograferet på

5 basisk aluminiumoxid (100 g, Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentrationer af chloroform i petroleumsether. Eluatet opnået med 60% volumen/volumen chloroform i petroleumsether blev inddampet, resten blev opløst i diethylether (50 ml), og etherisk hydro-

10 genchlorid blev sat til opløsningen indtil udfældningen var fuldstændig. Opløsningsmidlet blev afdampet og resten blev krystalliseret fra ethylacetat til opnåelse af 2-(cis-2-aminocyklohexylthio)-3-phenylquinolinhydrochlorid, smeltepunkt $170-175^{\circ}C$ (dekomponering).

15 Carbamatet der blev anvendt som udgangsmateriale blev opnået på følgende måde:

Natriumhydrid (0,24 g af en 50% vægt/vægt dispersion i mineralolie) blev sat til en opløsning af 3-phenyl-

20 quinolin-2-thion (1,19 g) i dimethylformamid (10 ml) ved omgivelsernes temperatur. Da alt hydrogenet var udviklet blev der tilsat methyl-N-(trans-2-jodcyklohexyl)=carbamate (1,4 g), og blandingen blev omrørt ved $60^{\circ}C$ i 4 timer. Blandingens blev afkølet til omgivelsernes temperatur, fortyndet med vand (100 ml), og ekstraheret

25 med ethylacetat (2 x 25 ml). Den organiske ekstrakt blev vasket med vand (2 x 10 ml) og tørret ($MgSO_4$). Opløsningsmidlet blev afdampet og gummiresten der indeholdt methyl-N-[cis-2-(3-phenyl-2-quinolythio)cyklohexyl]-carbamate blev anvendt uden yderligere rensning.

30 Eksempel 51.

En blanding af 3-(p-cyanophenyl)-2-(2-dimethylaminoethylthio)quinolinhydrochlorid (se eksempel 30, 0,65 g), t-bu-

tanol (25 ml) og kaliumhydroxid (0,6 g) blev opvarmet til 40°C i 1 time. Vand (20 ml) blev sat til blandingen og t-butanol blev afdampet. Yderligere vand (20 ml) blev tilsat, og blandingen blev ekstraheret med chloroform (3 x 30 ml). Chloroformekstrakten blev vasket med vand (2 x 10 ml) og tørret (MgSO₄). Opløsningsmidlet blev afdampet og resten blev krystalliseret fra ethanol. Det krystallinske stof blev opløst i ethanol (50 ml) og etherisk hydrogenchlorid blev sat til opløsningen. Opløsningsmidlerne blev afdampet og resten blev krystalliseret fra ethanol/diethylether til opnåelse af 3-(p-carbamoylphenyl)-2-(2-dimethylaminoethylthio)quinolinhydrochlorid, smeltepunkt 253-255°C.

Eksempel 52.

3-(p-carboxyphenyl)quinolin-2-thion (6,87 g) blev sat til en suspension af natriumhydrid (3,9 g af en 50% vægt/vægt dispersion i mineralolie) i dimethylformamid (50 ml) ved 0-5°C. Da alt hydrogenet var udviklet blev der tilsat 2-dimethylaminoethylchloridhydrochlorid (3,5 g) og blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 16 timer. Blandingens blev hældt i isvand (300 ml), filtreret, og filtratet indstillet til pH-værdi 7 med 2M-saltsyre. Den resulterende blanding blev filtreret og den faste rest blev opløst i 2M-saltsyre i methanol ved 0°C. Opløsningsmidlet blev afdampet og den faste rest blev krystalliseret fra methanol/ethylacetat til opnåelse af 3-(p-carboxyphenyl)-2-(2-dimethylaminoethylthio)quinolinhydrochlorid, smeltepunkt 246-247°C.

Quinolinderivatet der blev anvendt som udgangsmateriale blev opnået på følgende måde:

3-(p-cyanophenyl)quinolin-2-thion (0,26 g) blev sat til hydrogenbromid (2 ml af en 48% vægt/volumen vandig opløs-

ning) og blandingen blev opvarmet til 140°C i 3 timer. Blandingen blev afkølet ved omgivelsernes temperatur og blandingen blev hældt i isvand (20 ml). Den resulterende blanding blev filtreret, den faste rest blev omrørt med
5 varmt ethanol (20 ml) i 5 minutter og derpå igen filtreret. Der blev således som den faste rest opnået 3-(p-carboxy=phenyl)quinolin-2-thion, smeltepunkt $> 300^{\circ}\text{C}$.

Cyanoderivatet der blev anvendt som udgangsmateriale blev opnået på følgende måde:

10 En blanding af 2-chlor-3-(p-cyanophenyl)-quinolin (6,25 g, se eksempel 30) og thiourinstof (1,8 g) i ethanol (30 ml) blev opvarmet under tilbagesvaling i 2 timer. Opløsningen fik lov til at afkøle til omgivelsernes temperatur, og det udfældede faste stof blev filtreret fra, dispergeret
15 i 1M-natriumhydroxidopløsning (100 ml) og dispersionen opvarmet på et dampbad i 20 minutter. Blandingen blev syret med 2M-saltsyreopløsning. Den resulterende blanding blev filtreret, den faste rest blev omrørt med varmt ethanol (75 ml) i 5 minutter, og blandingen blev derpå filtreret.
20 Der blev således som den faste rest opnået 3-(p-cyano=phenyl)quinolin-2-thion, smeltepunkt $284-289^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 53.

Oxalylchlorid (2,35 ml) og dimethylformamid (1 dråbe) blev sat til en opløsning af 3-(p-carboxyphenyl)-2-(2-di=metethylaminoethylthio)quinolin (0,7 g) i methyldichlorid
25 (30 ml), og blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 16 timer. Opløsningsmidlet blev afdampet, resten blev opløst i dimethylformamid (5 ml) og opløsningen blev opvarmet til 150°C i 4 timer. Blandingen blev hældt i
30 isvand (50 ml), og opløsningens pH-værdi blev indstillet på 10 med mættet kaliumcarbonatopløsning, hvorpå der

blev ekstraheret med ethylacetat (3 x 20 ml). Ethylacetat= ekstrakten blev vasket med mættet saltvand (20 ml), tørret ($MgSO_4$) og opløsningsmidlet afdampet. Resten blev opløst i diethylether (10 ml) og etherisk hydrogenchlorid
5 blev tilsat indtil udfældningen var fuldstændig. Blandingen blev filtreret og den faste rest blev krystalliseret fra methanol/ethylacetat til opnåelse af 2-(2-dimethylaminoethylthio)-3-(p-dimethylcarbamoylphenyl)quinolinhydrochlorid, smeltepunkt $199-201^{\circ}C$.

10 Eksempel 54.

3-(p-carboxyphenyl)-2-(2-dimethylaminoethylthio)quinolin (0,7 g) blev sat til en opløsning af thionylchlorid (1,5 ml) i methanol (20 ml) ved $0^{\circ}C$. Blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 16 timer, og opløsningsmidlet
15 derpå afdampet. Den faste rest blev krystalliseret fra methanol/ethylacetat til opnåelse af 2-(2-dimethylaminoethylthio)-3-(p-methoxycarbonylphenyl)quinolinhydrochlorid, smeltepunkt $224-225^{\circ}C$.

Eksempel 55.

20 Natriumhydrid (0,96, af en 50% vægt/vægt dispersion i mineralolie) blev sat til en opløsning af 3-phenylquinolin-2-thion (2,37 g) i dimethylformamid (100 ml) ved omgivelsernes temperatur. Da alt hydrogenet var udviklet blev der tilsat 2-chlormethyl-1-methylpiperidinhydrochlorid (1,84 g) og blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 16 timer. Blandingen blev derpå
25 hældt i vand (750 ml) og ekstraheret med ethylacetat (2 x 150 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket med vand (2 x 50 ml) og derpå tørret ($MgSO_4$). Opløsningsmidlet
30 blev afdampet og resten blev kromatograferet på basisk aluminiumoxid (150 g, Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentrationer af chloroform i petroleumsether.

Det med 20% volumen/volumen chloroform i petroleumsether opnåede eluat blev inddampet. Resten blev opløst i diethyl-
ether (50 ml) og etherisk hydrogenchlorid blev tilsat
indtil udfældningen var fuldstændig. Det faste stof
5 blev filtreret fra og krystalliseret fra ethanol/diethyl-
ether til opnåelse af 2-[(1-methyl-2-piperidylmethylthio)-
3-phenylquinolinhydrochlorid, smeltepunkt 198-200°C.

Eksempel 56.

En opløsning af 3-(p-fluorphenyl)-2-(2-oxopropylthio)quino-
10 lin (2,94 g) i tør ethanol (120 ml) blev sat til en bland-
ing af dimethylamin i ethanol (8,5 ml af en 33% vægt/volumen
opløsning) og iseddikesyre (1,1 ml). Natriumcyanoborhydrid
(0,42 g) blev derpå tilsat. Blandingen blev omrørt i 96
15 timer ved omgivelsernes temperatur i nærværelse af en
molekylsi (2,0 g af type 3A). Molekylsien blev filtreret
fra og opløsningsmidlet afdampet. 2M-saltsyreopløsning
(25 ml) blev sat til resten og blandingen blev vasket
med ethylacetat (20 ml). Den vandige fase blev gjort
20 basisk med 2M-natriumhydroxidopløsning (30 ml), og bland-
ingen blev ekstraheret med diethylether (3 x 50 ml).
Den etheriske ekstrakt blev vasket med saltvand (50 ml)
og tørret ($MgSO_4$). Opløsningsmidlet blev afdampet og
resten kromatograferet på basisk aluminiumoxid (100 g,
Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentra-
25 tioner af ethylacetat i petroleumsether. Det med 10%
volumen/volumen ethylacetat i petroleumsether opnåede
eluat blev inddampet. Resten blev opløst i diethylether
(25 ml) og etherisk hydrogenchlorid blev tilsat indtil
30 udfældningen var fuldstændig. Det faste stof blev fil-
treret fra og krystalliseret fra ethylacetat til op-
nåelse af 2-(2-dimethylaminopropylthio)-3-(p-fluorphenyl)-
quinolinhydrochlorid, smeltepunkt 176-178°C.

Quinolinderivatet der blev anvendt som udgangsmateriale blev opnået på følgende måde:

3-(p-fluorphenyl)quinolin-2-thion (5,05 g) blev portionsvis sat til en omrørt suspension af natriumhydrid (1,0 g af en 50% vægt/vægt dispersion i mineralolie) i dimethylformamid (30 ml) ved 0-5°C. Da alt hydrogenet var udviklet blev der sat chloracetone (1,83 g) til og blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 18 timer. Blandingen blev hældt i isvand (300 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 100 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket med saltvand (75 ml) og derpå tørret (MgSO₄). Opløsningsmidlet blev afdampet og resten blev kromatograferet på basisk aluminiumoxid (200 g, Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentrationer af ethylacetat i petroleumsether. Det med 10% volumen/volumen ethylacetat i petroleumsether opnåede eluat blev inddampet til opnåelse af 3-(p-fluorphenyl)-2-(2-oxopropylthio)quinolin, smeltepunkt 95-96°C.

3-(p-fluorphenyl)quinolin-2-thion selv blev opnået på følgende måde:

En blanding af 2-chlor-3-(p-fluorphenyl)-quinolin (6,03 g, se eksempel 3) og thiourinstof (1,8 g) i ethanol (30 ml) blev opvarmet under tilbagesvaling i 2 timer. Opløsningen fik lov til at afkøle til omgivelsernes temperatur, det udfældede faste stof blev filtreret fra, dispergeret i 1M-natriumhydroxidopløsning (100 ml), og dispersionen opvarmet på dampbad i 20 minutter. Blandingen blev syrnet med 2M-saltsyreopløsning. Den resulterende blanding blev filtreret, den faste rest blev omrørt med varmt ethanol (75 ml) i 5 minutter, og derpå filtreret. Der blev således som den faste rest opnået 3-(p-fluorphenyl)quinolin-2-thion, smeltepunkt 259-262°C.

Eksempel 57.

(S)-2-(2-t-butoxycarbonylamino-propylthio)-3-phenylquinolin (3,9 g) blev sat til 6M-hydrogenchlorid i ethylacetat (50 ml) og blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 1 time. Opløsningsmidlet blev afdampet og olie-
5 resten blev opløst i diethylether (100 ml) og ekstraheret med 1M-saltsyre (6 x 25 ml). Hydrogenchloridsyreekstrakten blev indstillet til pH-værdi 10 med mættet natriumcarbonatopløsning og ekstraheret med diethylether (2 x
10 50 ml). Diethyletherekstrakten blev tørret ($MgSO_4$) og etherisk hydrogenchlorid blev tilsat indtil udfældningen var fuldstændig. Den faste rest blev filtreret fra og krystalliseret fra methanol/ethylacetat til opnåelse af (+)-(S)-2-(2-aminopropylthio)-3-phenylquinolinhydrochlorid, smeltepunkt $223-224^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{25} + 39,7^{\circ}$ (C, 0,78
15 i methanol).

Quinolindervatet der blev anvendt som udgangsmateriale blev opnået på følgende måde:

Di-t-butylcarbonat (15,7 g) blev sat til en opløsning af
20 (+)-(S)-2-amino-1-propanol (5,0 g) i vand (13,2 ml) og t-butanol (6,6 ml) ved omgivelsernes temperatur, og blandingen blev omrørt i 16 timer ved omgivelsernes temperatur. 1,1-dimethylethylendiamin (2 ml) blev derpå tilsat og blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur
25 i 1 time. Opløsningen blev hældt i vand (200 ml) og ekstraheret med diethylether (3 x 100 ml). Den etheriske ekstrakt blev vasket successivt med 1M-saltsyre (50 ml), mættet natriumcarbonatopløsning (50 ml) og saltvand (100 ml), og derpå tørret ($MgSO_4$). Opløsningsmidlet blev
30 afdampet til opnåelse af (S)-2-t-butoxycarbonylamino-1-propanol, smeltepunkt $42-43^{\circ}C$.

P-toluensulfonylchlorid (4,2 g) blev sat til en opløsning af (S)-2-t-butoxycarbonylamino-1-propanol (3,5 g) i pyridin (10 ml) ved 0°C. Blandingen blev holdt ved 0-5°C i 20 timer og derpå hældt i isvand (200 ml) og ekstraheret med diethylether (3 x 50 ml). Diethyletherekstrakten blev vasket successivt med 1M-saltsyre (50 ml), mættet natriumcarbonatopløsning (50 ml) og saltvand (50 ml), og derpå tørret (MgSO₄). Opløsningsmidlet blev afdampet og resten blev krystalliseret fra ethylacetat/petroleumsether til opnåelse af (S)-2-t-butoxycarbonylamino-1-p-toluensulfonyloxypropan, smeltepunkt 73-74°C.

3-phenylquinolin-2-thion (2,5 g) blev sat til en suspension af natriumhydrid (0,55 g af en 50% vægt/vægt dispersion i mineralolie) i dimethylformamid (16 ml) ved 0-5°C. Efter udviklingen af alt hydrogenet blev der tilsat (S)-2-t-butoxycarbonylamino-1-p-toluensulfonyloxypropan (3,5 g) og blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 16 timer. Blandingen blev derpå hældt i isvand (160 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 50 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket med saltvand (50 ml) og derpå tørret (MgSO₄). Opløsningsmidlet blev afdampet og resten blev krystalliseret fra petroleumsether til opnåelse af (S)-2-(2-t-butoxycarbonylamino-propylthio)-3-phenylquinolin, smeltepunkt 86-87°C.

25 Eksempel 58.

Formaldehyd (3,2 ml af en 37% vægt/volumen opløsning i vand) blev sat til en opløsning af (+)-(S)-2-(2-aminopropylthio)-3-phenylquinolin (1,55 g) i myresyre (4 ml) ved omgivelsernes temperatur, og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 16 timer. Blandingen blev inddampet og olieresten blev opløst i vand (10 ml). Opløsningens pH-værdi blev indstillet på 10 med mættet natriumcarbonat-

- opløsning og ekstraheret med diethylether (2 x 10 ml). Diethyletherekstrakten blev vasket med saltvand (10 ml) og tørret ($MgSO_4$). Opløsningsmidlet blev afdampet og den faste rest blev kromatograferet på basisk aluminiumoxid (80 g, Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentration af methyldichlorid i petroleumsether. Det med 10% volumen/volumen methyldichlorid i petroleumsether opnåede eluat blev inddampet. Den faste rest blev opløst i diethylether (10 ml) og etherisk hydrogenchlorid blev tilsat indtil udfældningen var fuldstændig. Blandingen blev filtreret og den faste rest blev krystalliseret fra ethylacetat til opnåelse af (-)-(S)-2-(2-dimethylamino-propylthio)-3-phenylquinolinhydrochlorid, smeltepunkt $167-168^{\circ}C$, $[\alpha]_D^{25} -36,3^{\circ}$ (C, 2,0 i methanol).
- 15 (+)-(S)-(2-aminopropylthio)-3-phenylquinolinet der blev anvendt som udgangsmateriale blev opnået ud fra det tilsvarende hydrochlorid (se eksempel 57) ved at opløse sidstnævnte i vand, gøre opløsningen basisk med en fortyndet vandig natriumhydroxidopløsning, ekstraherer med ethylacetat, vaske ekstrakten med vand, tørre ekstrakten (Na₂SO₄), og afdampe opløsningsmidlet, idet der herved opnås den ønskede forbindelse, der blev anvendt uden yderligere rensning.
- 20

Eksempel 59.

- 25 Formaldehyd (5,3 ml af en 37% vægt/volumen opløsning i vand) blev sat til en opløsning af 3-phenyl-2-(3-piperidylthio)quinolin (2,85 g) i myresyre (6,7 ml) ved omgivelsernes temperatur. Blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 16 timer. Blandingen blev inddampet og olieresten blev opløst i vand (15 ml). Opløsningens pH-værdi blev indstillet på 10 med 2M-natriumhydroxidopløsning og ekstraheret med diethylether (2 x 15 ml). Diethyletherekstrakten blev vasket med saltvand (15 ml) og der-
- 30

på tørret (MgSO_4). Opløsningsmidlet blev afdampet og olieresten kromatograferet på basisk aluminiumoxid (120 g, Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentrationer af ethylacetat i petroleumsether. Eluatet der
5 blev opnået med 10% volumen/volumen ethylacetat i petroleumsether blev inddampet, den faste rest opløst i diethylether (15 ml), og etherisk hydrogenchlorid blev tilsat indtil udfældningen var fuldstændig. Blandingen blev filtreret og den faste rest blev krystalliseret fra ethylacetat til opnåelse af 2-(1-methyl-3-piperidylthio)-3-phenylquinolinhydrochlorid, smeltepunkt 221-223°C.

Quinolinderivatet der blev anvendt som udgangsmateriale blev opnået på følgende måde:

15 Di-t-butylcarbonat (11,9 g) blev sat til en opløsning af 3-hydroxypiperidin (5,0 g) i vand (10 ml) og t-butanol (5 ml) ved omgivelsernes temperatur, og blandingen blev omrørt i 16 timer ved omgivelsernes temperatur. 1,1-dimethylethyldiamin (1,5 ml) blev tilsat og blandingen
20 blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 1 time. Opløsningen blev hældt i vand (150 ml) og ekstraheret med diethylether (3 x 50 ml). Diethyletherekstrakten blev vasket successivt med 1M-saltsyre (50 ml), mættet natriumcarbonatopløsning (50 ml) og saltvand (50 ml),
25 og derpå tørret (MgSO_4). Opløsningsmidlet blev afdampet til opnåelse af 1-t-butoxycarbonyl-3-hydroxypiperidin, som blev anvendt uden yderligere rensning.

P-toluensulfonylchlorid (5,8 g) blev sat til en opløsning af det ovennævnte t-butoxycarbonylderivat (6,0 g)
30 i pyridin (20 ml) ved 0°C. Blandingens temperatur blev holdt på 0-5°C i 20 timer, hvorpå der blev hældt i isvand (400 ml) og ekstraheret med diethylether (3 x 100 ml). Diethyletherekstrakten blev vasket successivt

med 1M-saltsyre (100 ml), mættet natriumcarbonatopløsning (100 ml) og saltvand (100 ml), og derpå tørret ($MgSO_4$). Opløsningsmidlet blev afdampet til opnåelse af 1-t-but-oxycarbonyl-3-p-toluensulfonyloxypiperidin, der blev
5 anvendt uden yderligere rensning.

3-phenylquinolin-2-thion (5,2 g) blev sat til en suspension af natriumhydrid (1,15 g af en 50% vægt/vægt dispersion i mineralolie) i dimethylformamid (35 ml) ved 0-5°C. Da alt hydrogenet var udviklet blev der til-
10 sat 1-t-butoxycarbonyl-3-p-toluensulfonyloxypiperidin (7,8 g) og blandingen blev opvarmet til 80°C i 2 timer. Blandingen blev afkølet til omgivelsernes temperatur, hældt i isvand (350 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 150 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket med
15 saltvand (150 ml) og derpå tørret ($MgSO_4$). Opløsningsmidlet blev afdampet til opnåelse af 2-(1-t-butoxycarbonyl-3-piperidylthio)-3-phenylquinolin, der blev anvendt uden yderligere rensning.

2-(1-t-butoxycarbonyl-3-piperidylthio)-3-phenylquinolin (4,2 g) blev sat til 6M-hydrogenchlorid i ethyl-
20 aceta- (50 ml), og blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 1 time. Opløsningsmidlet blev afdampet og olieresten blev opløst i diethylether (100 ml) og ekstraheret med 1M-saltsyreopløsning (20 x 30 ml).
25 Saltsyreekstrakten blev indstillet til pH-værdi 10 med mættet natriumcarbonatopløsning og ekstraheret med diethylether (2 x 100 ml). Diethyletherekstrakten blev vasket med saltvand (75 ml) og derpå tørret ($MgSO_4$).
30 Opløsningsmidlet blev afdampet til opnåelse af 3-phenyl-2-(3-piperidylthio)quinolin, der blev anvendt uden yderligere rensning.

Eksempel 60.

3-phenylquinolin-2-thion (1,4 g) blev sat til en suspension af natriumhydrid (0,68 g af en 50% vægt/vægt dispersion i mineralolie) i dimethylformamid (10 ml) ved 0-5°C. Da alt hydrogenet var udviklet blev der tilsat en opløsning af 1-chlor-2-dimethylamino-2-methylpropanhydrochlorid (1,1 g) i dimethylformamid (10 ml) og blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 20 timer. Blandingen blev derpå hældt i isvand (100 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 30 ml). Ethylacetat=ekstrakten blev vasket med saltvand (30 ml) og derpå tørret (MgSO₄). Opløsningsmidlet blev afdampet og olie=resten blev kromatograferet på basisk aluminiumoxid (125 g, Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentrationer af methyle-dichlorid i petroleumsether. Eluatet der blev opnået med 10% volumen/volumen methylen=dichlorid i petroleumsether blev inddampet, olieresten blev opløst i diethylether (20 ml), og etherisk hydrogen=chlorid blev tilsat indtil udfældningen var fuldstændig. Blandingen blev filtreret og den faste rest blev krystalliseret fra ethylacetat til opnåelse af 2-(2-dimethylamino-2-methylpropylthio)-3-phenylquinolinhydrochlorid, smeltepunkt 199-201°C.

Eksempel 61.

Boran-dimethylsulfid (1,2 ml af en 1M-opløsning) blev sat til en opløsning af 2-(1-dimethylcarbamoyl-1-methylethylthio)-3-phenylquinolin (2,1 g) i tetrahydrofuran (60 ml) ved omgivelsernes temperatur og under en argon=atmosfære. Blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 4 timer. Methanol (20 ml) blev tilsat og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 2 timer. Opløsningsmidlerne blev afdampet og olieresten blev kromatograferet på basisk aluminiumoxid (150 g, Brockmann

- kvalitet III), elueret med voksende koncentrationer af ethylacetat i petroleumsether. Eluatet opnået med 2% volumen/volumen ethylacetat i petroleumsether blev inddampet. Olieresten blev opløst i diethylether (20 ml) og etherisk hydrogenchlorid blev tilsat indtil udfældningen var fuldstændig. Blandingen blev filtreret og den faste rest blev krystalliseret fra methanol/ethylacetat til opnåelse af 2-(1,1-dimethyl-2-dimethylaminoethylthio)-3-phenylquinolinhydrochlorid, smeltepunkt 223-224°C.
- 5
- 10 Quinolinderivatet der blev anvendt som udgangsmateriale blev opnået på følgende måde:
- 3-phenylquinolin-2-thion (1,8 g) blev sat til en suspension af natriumhydrid (0,46 g af en 50% vægt/vægt dispersion i mineralolie) i dimethylformamid (10 ml) ved 0-5°C. Da alt hydrogenet var udviklet blev der tilsat 2-bromisobutyrtsyre (0,88 g) og blandingen blev opvarmet til 80°C i 16 timer. Blandingen blev afkølet til omgivelsernes temperatur, hældt i isvand (50 ml), syret til pH-værdi 2 med koncentreret saltsyre, og ekstraheret med ethylacetat (3 x 25 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket med saltvand (25 ml) og derpå tørret (MgSO₄). Opløsningsmidlet blev afdampet og olieresten blev kromatograferet på silica (100 g, Merck type 7734), elueret med voksende koncentrationer af ethylacetat i petroleumsether. Eluatet der blev opnået med 10% volumen/volumen ethylacetat i petroleumsether blev inddampet og den faste rest krystalliseret fra cyklohexan til opnåelse af 2-(1-carboxy-1-methylethylthio)-3-phenylquinolin, smeltepunkt 144-146°C.
- 15
- 20
- 25
- 30 Oxalylchlorid (3 ml) og dimethylformamid (2 dråber) blev sat til en opløsning af 2-(1-carboxy-1-methylethylthio)-3-phenylquinolin (5,64 g) i methylen-dichlorid (35 ml), og blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur

i 16 timer. Opløsningsmidlet blev afdampet, og den faste rest blev opløst i toluen (250 ml), og en opløsning af dimethylamin i toluen (30 ml af en 6M-opløsning) blev tilsat ved 0°C. Blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 20 timer, hældt i vand (200 ml), og blandingen separeret, idet begge faser blev opbevaret. Den vandige fase blev ekstraheret med ethylacetat (2 x 50 ml), og de forenede ethylacetat- og toluenfaser blev vasket med saltvand (100 ml) og derpå tørret (MgSO₄). Opløsningsmidlet blev afdampet og den faste rest blev kromatograferet på basisk aluminiumoxid (150 g, Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentrationer af ethylacetat i petroleumsether. Eluatet der blev opnået med 5% volumen/volumen ethylacetat i petroleumsether blev inddampet til opnåelse af 2-(1-dimethylcarbamoyl-1-methylethylthio)-3-phenylquinolin, smeltepunkt 149-156°C.

Eksempel 62.

Methyliodid (0,85 g) blev sat til en blanding af 2-(2-methylaminoethylthio)-3-phenylquinolinhydrochlorid (1,65 g) og kaliumcarbonat (1,65 g) i tør ethanol (50 ml) ved omgivelsernes temperatur. Blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 3 timer og opløsningsmidlet blev derpå afdampet. Resten blev opløst i vand (50 ml) og ekstraheret med diethylether (3 x 25 ml). Diethyletherekstrakten blev vasket med saltvand (25 ml), tørret (MgSO₄), og opløsningsmidlet afdampet. Olieresten blev kromatograferet på basisk aluminiumoxid (75 g, Brockmann kvalitet III), elueret med voksende koncentrationer af methylen-dichlorid i petroleumsether. Eluatet med 50% volumen/volumen methylen-dichlorid i petroleumsether blev inddampet. Resten blev opløst i diethylether (25 ml) og etherisk hydrogenchlorid tilsat indtil udfældningen var fuldstændig. Blandingen blev filtreret

og den faste rest blev krystalliseret fra methanol/ethyl=acetat til opnåelse af 2-(2-dimethylaminoethylthio)-3-phenylquinolinhydrochlorid, smeltepunkt 196-198°C.

Forsøgsresultater

Til yderligere belysning af de uventet gunstige virkninger af de ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er i nedestående tabel angivet resultater af de side 20-23 angivne tests med de i eksemplerne 1-62 beskrevne forbindelser.

Eksempel nr.	HT5	SBI	HS1	FH1
1	5,7	6,6	2,6	2,7
2	5,9	7,0	1,6	2,0
3	5,9	7,2	1,7	2,9
4	6,2	6,5	1,9	4,2
5	5,5	7,6	1,2	4,6
6	6,6	6,6	6,2	7,0
7	6,4	7,9	0,6	2,3
8	6,4	6,7	A50	8,3
9	5,0	6,2	3,4	A25
10	6,5	6,8	A50	IA50
11	5,0	6,4	A50	A50
12	6,4	6,7	2,3	A50
13	5,7	6,6	1,5	NA10
14	6,4	6,4	3,4	A50
15	6,4	6,3	4,9	6,9
16	5,8	7,4	3,4	7,9
17	5,1	6,6	1,6	A50
18	5,7	5,7	A50	3,1
19	6,0	6,6	A50	8,3
20	5,0	5,1	A50	A50
21	5,6	6,19	A50	A50
22	6,0	5,6	A50	A50
23	6,0	5,6	A50	A50
24	5,2	5,4	IA50	IA50
25	5,8	6,8	A25	1,5
26	6,0	6,9	5,9	28
27	6,2	6,6	9,1	IA50
28	5,5	6,8	19,1	A50

/fortsættes....

Eksempel nr.	HT5	SBI	HS1	FH1
29	6,2	6,3	0,5	5,3
30	6,6	6,9	1,2	10,7
31	6,2	6,3	A50	IA50
32	5,3	7,1	3,0	4,2
33	6,1	7,2	A10	7,8
34	5,9	6,7	3,0	A50
35	6,2	7,3	1,9	7,9
36	5,8	7,2	A50	9,9
37	6,0	6,8	2,5	4,6
38	5,6	7,1	1,7	5,9
39	6,1	5,6	A50	4,8
40	5,5	6,2	A50	IA50
41	6,4	6,6	A50	IA50
42	6,2	6,9	A50	IA50
43	6,2	6,8	A25	A50
44	6,1	6,8	A50	IA50
45	5,7	5,3	A50	A10
46	5,9	7,0	1,6	2,0
47	6,2	6,9	7,9	A50
48	5,7	5,5	A50	6,3
49	5,4	5,5	A50	IA50
50	5,0	5,0	A50	8,1
51	6,4	5,9	A50	A50
52	5,7	6,4	A50	A50
53	5,4	6,2	8,0	IA50
54	5,0	5,4	A50	8,3
55	5,7	6,4	A50	A50
56	7,2	7,6	1,8	2,7
58	5,9	6,9	1,6	3,5
59	5,4	6,7	3,4	9,4
60	5,5	8,0	0,3	1,2
61	5,2	5,8	1,7	IA50
62	5,7	6,6	2,6	2,7

A betyder aktiv ved den angivne koncentration.

IA betyder ikke-aktiv ved den angivne koncentration.

I den ovenfor angivne tabel betegner de tal, der er angivet i HT5-søjlen, de resultater, der blev opnået med forbindelserne ifølge eksemplerne med hensyn til in vitro 5-HT-receptorbinding af tritieret 5-hydroxytryptamin. Denne test udføres som beskrevet side 20-21.

De tal, der er angivet i søjlen med overskriften SB1, er de resultater, der blev opnået med forbindelserne ifølge eksemplerne i in vitro 5-HT-receptorbindingstesten med hensyn til tritieret spiroperidol, og denne test er beskrevet på side 21.

De tal, der er angivet i søjlen med overskriften HS1, er de resultater, der blev opnået med forbindelserne ifølge eksemplerne i testen med inhibering af trækninger i hovedet, hvilken test er beskrevet side 21 og 22 i beskrivelsen. I denne test induceres trækninger i hovedet hos mus af 5-hydroxytryptamin.

Endelig angiver de tal, der er anført i FH1-søjlen, de resultater, der blev opnået med forbindelserne ifølge eksemplerne i testen med antagonisme af fenfluramininduceret hypertermi, og denne test er beskrevet side 22-23 i beskrivelsen.

Eksempel 63

3-(p-acetoxyphenyl)-quinolin-2-thion (1,23 g) blev sat til en suspension af natriumhydrid (0,51 g af en 50% vægt/vægt% dispersion i mineralolie) i dimethylformamid (15 ml) ved 0-5°C. Da alt hydrogenet var blevet udviklet, tilsattes 1-chlor-2-dimethylamino-2-methylpropanhydrochlorid (1,1 g), og blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 20 timer. Blandingen blev derpå hældt i isvand (150 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 50 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket med saltopløsning (50 ml) og derefter tørret (MgSO₄). Opløsningsmidlet blev afdampet og remanensen opløst i methanol (45 ml). Mættet NaHCO₃-opløsning (25 ml) blev sat til methanolopløsningen, og blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 1 time. Methanolen blev afdampet, og den vandige opløsning blev ekstraheret med ethylacetat (3 x 15 ml). Ethylacetatek-

strakten blev vasket med saltopløsning (15 ml), og derefter tørret ($MgSO_4$). Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev kromatograferet på silicagel (Merck 9385 (200 g)) og elueret med stigende koncentrationer af methanol i ethylacetat. 5 Det med 10 vol./vol.% methanol i ethylacetat opnåede eluat blev inddampet, den resterende olie blev opløst i diethylether (20 ml) og etherisk hydrogenchlorid blev tilsat, indtil udfældningen var fuldstændig. Blandingen blev filtreret, og den faste remanens blev krystalliseret fra methanol-ethylacetat 10 til opnåelse af 2-(2-dimethylamino-2-methylpropylthio)-3-(p-hydroxyphenyl)quinolinhydrochlorid med smeltepunkt 237-239°C.

3-(p-acetoxyphenyl)-quinolin-2-thion selv opnåedes som følger:

2-chlor-3-(p-hydroxyphenyl)quinolin (2,72 g) blev sat til en 15 suspension af natriumhydrid (0,56 g af en 50 vægt/vægt% dispersion i mineralolie) i dimethylformamid (10 ml) ved 0-5°C. Da alt hydrogenet var blevet udviklet, tilsattes dråbevis acetylchlorid (0,83 ml). Blandingen blev omrørt i 10 min og derefter hældt i koldt vand (160 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 50 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket med saltopløsning (50 ml) og tørret ($MgSO_4$). Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev krystalliseret fra ethylacetat-petroleumsether til opnåelse af 3-(p-acetoxyphenyl)-2-chlor-quinolin med smeltepunkt 152-154°C. 20

25 En blanding af 3-(p-acetoxyphenyl)-2-chlorquinolin (2,8 g) og thiourinstof (0,72 g) i ethanol (50 ml) blev opvarmet til tilbagesvaling i 6 timer. Opløsningen blev afkølet, og det udfældede faste stof blev filtreret til opnåelse af 3-(p-acetoxyphenyl)quinolin-2-thion. 30

Eksempel 64

3-phenylquinolin-2-thion (11 g) blev sat til en suspension af 35 natriumhydrid (2,45 g af en 50 vægt/vol.% dispersion i mineralolie) i dimethylformamid (72 ml) ved omgivelsernes temperatur. Da alt hydrogenet var blevet udviklet, tilsattes 2-t-butoxycarbonylamino-2-methyl-1-(p-methylphenylsulphonyl)oxypropan (16,3

g), og blandingen blev omrørt ved omgivelsernes temperatur i 1 time og derefter opvarmet til 80°C i 16 timer. Blandingen blev afkølet og hældt i vand (750 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 250 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket med saltopløsning (250 ml) og tørret (MgSO₄). Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev derefter omrørt ved omgivelsernes temperatur med 3M HCl-ethylacetat (150 ml) i 1 time. Ethylacetatet blev afdampet, og 1N natriumhydroxidopløsning (150 ml) blev sat til remanensen, og der blev ekstraheret med diethylether (3 x 50 ml). Diethyletherekstrakten blev vasket med saltopløsning (50 ml) og tørret (MgSO₄). Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev kromatograferet på silicagel (Merck 9385 (500 g)) og elueret med ethylacetat. Eluatet blev afdampet, og den resterende olie blev opløst i diethylether (20 ml), og etherisk hydrogenchlorid blev tilsat, indtil udfældningen var fuldstændig. Blandingen blev filtreret, og den faste remanens blev krystalliseret fra ethylacetat til opnåelse af 2-(2-amino-2-methylpropylthio)-3-phenylquinolinhydrochlorid med smeltepunkt 219-221°C.

Den som udgangsmateriale anvendte 2-t-butoxycarbonylamino-2-methyl-1-(p-methylphenylsulphonyl)oxypropan opnåedes som følger:

Di-t-butylldicarbonat (35,7 g) blev sat til 2-amino-2-methylpropan-1-ol (13,35 g) i en blanding af t-butanol (15 ml) og vand (30 ml) ved omgivelsernes temperatur. Blandingen blev omrørt i 20 timer ved omgivelsernes temperatur. 1,1-dimethylethylendiamin (4,55 ml) blev tilsat og blandingen omrørt ved omgivelsernes temperatur i 1 time. Vand (4,55 ml) blev tilsat, og blandingen blev ekstraheret med diethylether (3 x 150 ml). Diethyletherekstrakten blev vasket i rækkefølge med 1M citronsyreopløsning (50 ml), mættet natriumcarbonatopløsning (50 ml) og saltopløsning (100 ml), og blev tørret (MgSO₄). Diethyletheren blev afdampet til opnåelse af 2-t-butoxycarbonylamino-2-methylpropan-1-ol med smeltepunkt 55-57°C.

p-methylphenylsulphonylchlorid (28,4 g) blev tilsat portionsvis til en blanding af 2-t-butoxycarbonylamino-2-methylpropan-

1-ol (25,6 g) og pyridin (68 ml) ved 0-5°C. Blandingen henstod ved 0-5°C i 48 timer og blev derefter hældt i vand (700 ml) og ekstraheret med diethylether (3 x 200 ml). Diethyletherekstrakten blev vasket i rækkefølge med 1M citronsyreopløsning (50 ml), mættet natriumbicarbonatopløsning (50 ml) og saltopløsning (100 ml) og tørredes (MgSO₄). Diethyletheren blev afdampet, og den faste remanens blev krystalliseret fra ethylacetat-petroleumsether til opnåelse af 2-t-butoxycarbonylamino-2-methyl-1-(p-methylphenylsulphonyl)oxypropan med smeltepunkt 98-99°C.

Eksempel 65

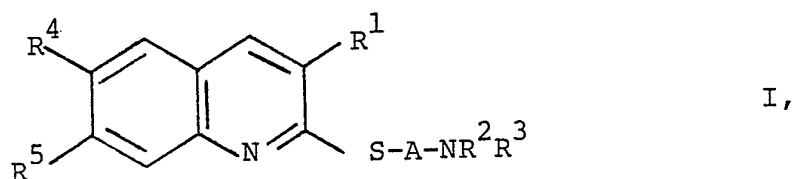
3-phenylquinolin-2-thion (1,0g) blev sat til en suspension af natriumhydrid (0,48 g af en 50 vægt/vægt% dispersion i mineralolie) i dimethylformamid (14 ml) ved 0-5°C. Da alt hydrogenet var blevet udviklet, tilsattes 2-brom-2-methyl-N-methylpropylaminhydrochlorid (1,0 g) ved omgivelsernes temperatur, og blandingen blev derefter opvarmet til 80°C i 3 timer og henstillet ved omgivelsernes temperatur i 20 timer. Blandingen blev hældt i vand (140 ml) og ekstraheret med ethylacetat (3 x 30 ml). Ethylacetatekstrakten blev vasket med saltopløsning (30 ml) og tørret (MgSO₄). Opløsningsmidlet blev afdampet, og den resterende olie blev kromatograferet på silicagel (Merck 9385 (200 g)) og elueret med stigende koncentrationer af methanol i ethylacetat. Det med 10 vol./vol.% methanol i ethylacetat opnåede eluat blev afdampet, og den resterende olie blev genkromatograferet på basisk aluminiumoxid (200 g, Brockmann kvalitet III), og elueret med stigende koncentrationer af ethylacetat i petroleumsether. Det med 25 vo./vol.% ethylacetat i petroleumsether opnåede eluat blev indampet, den resterende olie blev opløst i diethylether (20 ml) og etherisk hydrogenchlorid blev tilsat, indtil udfældningen var fuldstændig. Blandingen blev filtreret og den faste remanens krystalliseret fra methanol-ethylacetat til opnåelse af 2-(2-methyl-2-methylaminopropylthio)-3-phenylquinolinhydrochlorid med smeltepunkt 187-188°C.

Det som udgangsmateriale anvendte 2-brom-2-methyl-N-methylpropylaminhydrochlorid opnåedes som følger:

Boran-methylsulphidkompleks (16,7 ml) blev sat til en blanding af 2-brom-2-methyl-N-methylpropionamid (12,0 g) og tetrahydrofuran (67 ml) under en argonatmosfære ved omgivelsernes temperatur. Blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 20 timer og derefter afkølet, og methanol (40 ml) blev tilsat, efterfulgt af 2N saltsyre (10 ml). Blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 1 time, afkølet og inddampet. Remanensen krystalliseredes fra methanol-ethylacetat til opnåelse af 2-brom-2-methyl-N-methylpropylaminhydrochlorid med smeltepunkt 174-175°C.

P a t e n t k r a v .

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-(aminoalkylthio)-quinolinderviater med den almene formel:



hvori

A betegner gruppen $-(CH_2)_2-$, som eventuelt kan være substitueret med én eller to (1-2C)alkylgrupper eller det kan være substitueret med en alkylengruppe til dannelse af en cykloalkylengruppe af højst 6 carbonatomer sammen med resten af $-(CH_2)_2$ -gruppen,

R^1 betegner en n-, iso- eller s-(3-4C)alkylgruppe, eller en cyklopropylgruppe, eller R^1 betegner en phenylgruppe, der eventuelt kan være substitueret med én eller to substituent, i sidstnævnte tilfælde samme eller forskellige substituent, valgt blandt halogenatomer og hydroxy-, (1-4C)alkyl-, (1-4C)alkoxy-, (1-4C)=

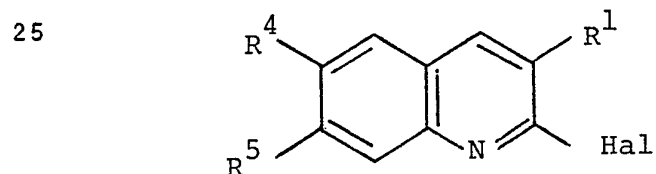
alkylthio-, (1-2C)perfluoralkyl-, cyano-, carboxy-,
 (1-2C)alkoxycarbonyl-, carbamoyl-, N-[(1-3C)alkyl]car=
 bamoyl- og N,N-di-[(1-3C)alkyl]carbamoylgrupper, eller
 R¹ betegner en pyridyl-, thienyl eller thiazolylgruppe, som
 eventuelt kan være substitueret med en (1-3C)alkylgruppe.

5
 R² og R³, der kan være ens eller forskellige, betegner
 hydrogen eller en methyl- eller ethylgruppe, eller R²
 betegner en dimethylen-, trimethylen- tetramethylen=
 gruppe, som er bundet til det ene eller det andet af
 10 carbonatomerne, som danner grundskelettet på to carbon=
 atomer af gruppen A, til dannelse af en pyrrolidinyl-
 eller piperidylgruppe sammen med nabonitrogenatomet, og

enten R⁴ eller R⁵ betegner hydrogen, og det andet be-
 15 tegner hydrogen, et halogenatom eller en (1-3C)alkyl-
 eller (1-3C)alkoxygruppe,

eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt
 deraf
 20 k e n d e t e g n e t ved,

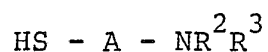
(a) omsætning af en forbindelse af formlen:



30

hvor Hal betegner et halogenatom, med en forbindelse
 af formlen:

35

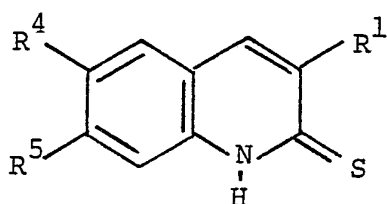


III

5 eller et syreadditionssalt deraf i nærværelse af et syrebindende middel,

(b) omsætning af en forbindelse af formlen:

10

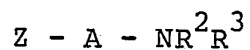


IV

15

med en forbindelse af formlen:

20

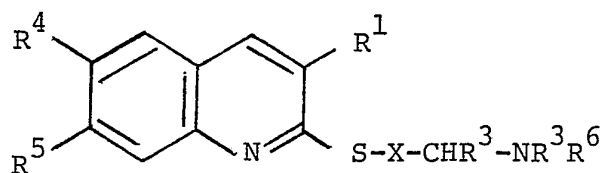


V,

25 hvori Z betegner et halogenatom eller en arensulfonyloxy- eller alkansulfonyloxygruppe, i nærværelse af et syrebindende middel,

(c) i tilfældet med forbindelser af formlen:

30



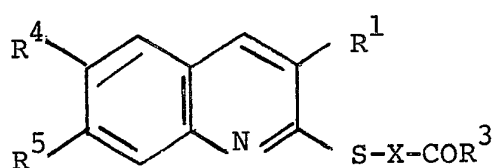
VI,

35

hvor X betegner en methylen-gruppe, eventuelt substitueret med én eller to (1-2C)alkylgrupper, og R^6 betegner en (1-2C)alkylgruppe, og farmaceutisk acceptable syre-additionssalte deraf, omsætning af en forbindelse af formelen:

5

10



VII

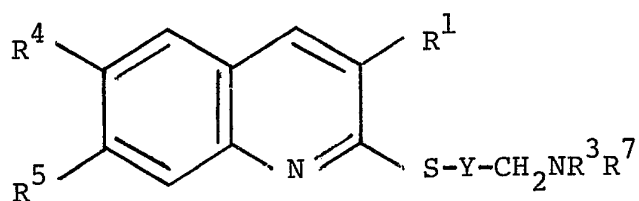
15

med en amin af formelen R^3R^6NH under reducerende betingelser,

20

(d) i tilfældet af forbindelser af formelen:

25



VIII,

30

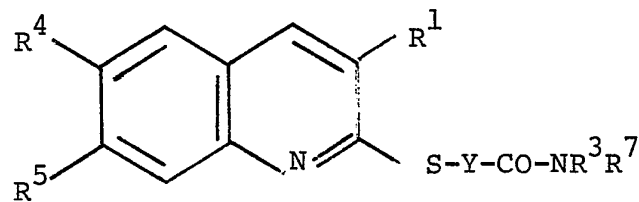
hvor R^7 betegner hydrogen eller en (1-2C)alkylgruppe, og Y betegner en methylen-gruppe eventuelt substitueret med én eller to (1-2C)alkylgrupper, eller R^7 betegner en dimethylen-, trimethylen- eller tetramethylen-gruppe, som er bundet til Y til dannelselse af en pyrrolidinyl- eller piperidylgruppe sammen med nabonitrogenatomet, og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf,

35

forudsat at R^1 ikke kan betegne en phenylgruppe med en cyano-, carbamoyl-, n-[(1-3C)alkyl]carbamoyl- eller N,N-di-[(1-3C)-alkyl]carbamoylsubstituent, reduktion af et amid af formlen:

5

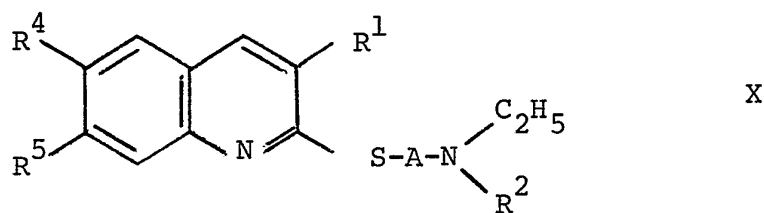
10



15

(e) i tilfældet af forbindelser af formlen:

20

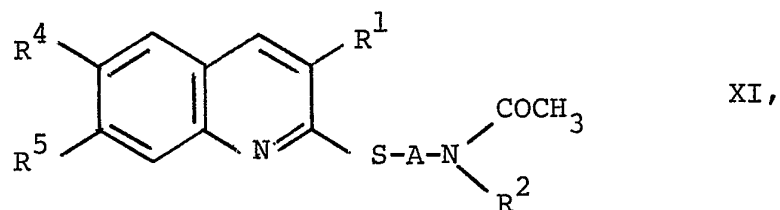


25

og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, forudsat at R^1 ikke kan betegne en phenylgruppe med en cyano-, carbamoyl-, N-[(1-3C)alkyl]-carbamoyl- eller N,N-di-[(1-3C)alkyl]carbamoylsubstituent, reduktion af en forbindelse af formlen:

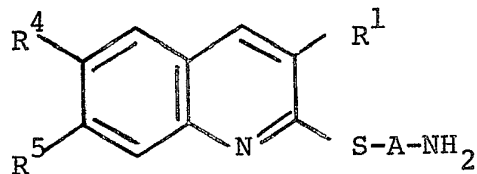
30

35



(f) i tilfældet af forbindelser af formelen:

5



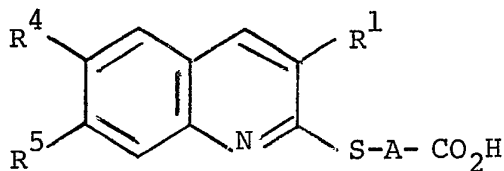
XII

10

og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, forudsat at R¹ ikke kan betegne en carboxyphenylgruppe, gennemførelse af en Curtius-reaktion på en forbindelse af formelen:

15

20

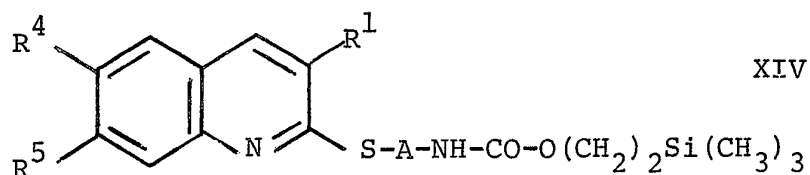


XIII

25

(g) i tilfældet af forbindelser af formelen XII og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, omsætning af en forbindelse af formelen:

30

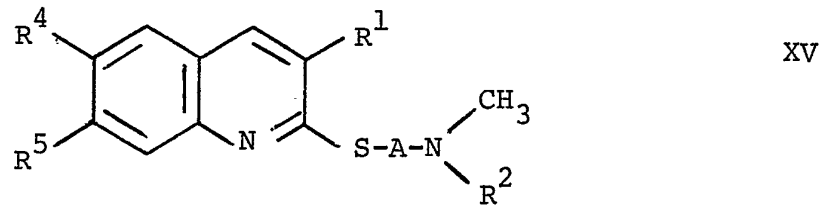


XIV

35

med en kilde af fluoridioner,

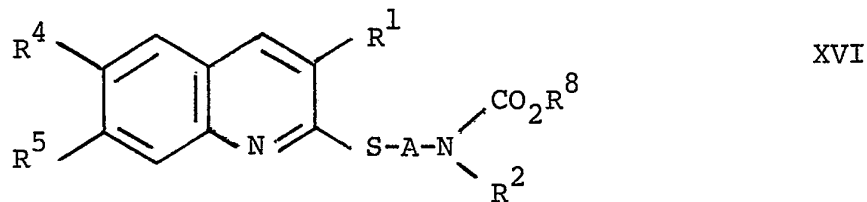
(h) i tilfældet af forbindelser af formlen:



10

og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, forudsat at R^1 ikke kan betegne en phenylgruppe med en cyano-, (1-2C)alkoxy-carbonyl-, carbamoyl-, N-[(1-3C)alkyl]carbamoyl- eller N,N-di-[(1-3C)-alkyl]carbamoyl=

15 substituent, reduktion af en forbindelse af formlen:



25

hvor R^8 betegner en (1-5C)alkylgruppe,

(i) i tilfældet af forbindelser ifølge opfindelsen som indeholder gruppen:

30

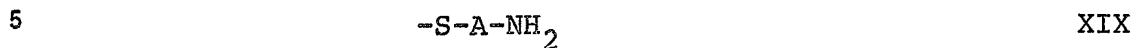


eller

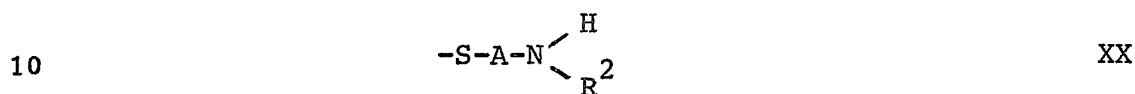
35



og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, omsætning af en tilsvarende forbindelse indeholdende gruppen:

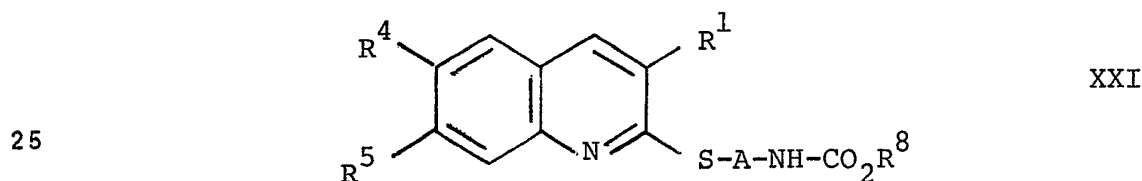


eller



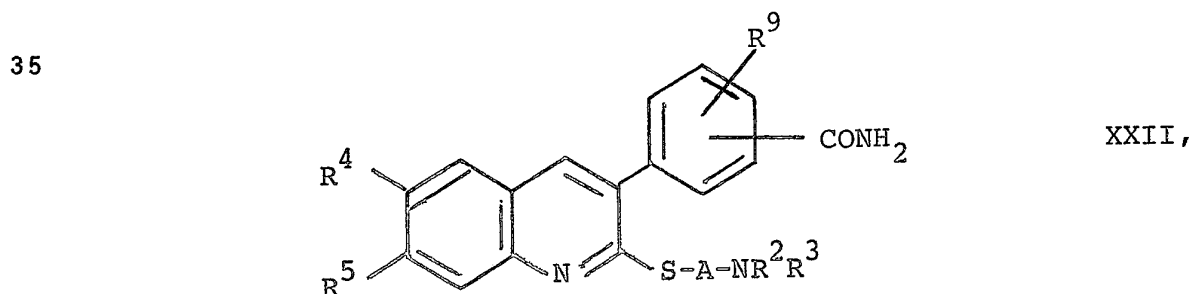
med formaldehyd og myresyre,

15 (j) i tilfældet af forbindelser af formlen XII og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, forudsat at R^1 ikke kan betegne en phenylgruppe med en cyano-, carboxy-, (1-2C)alkoxycarbonyl-, carbamoyl-,
 20 N-[(1-3C)alkyl]carbamoyl- eller N,N-di-[(1-3C)alkyl]=carbamoylsubstituent, omsætning af en forbindelse af formlen:

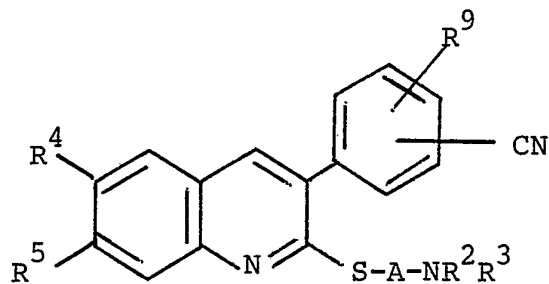


30 hvori R^8 har den ovenfor anførte betydning, med et alkali=metalhydroxid under i alt væsentligt vandfri betingelser,

(k) i tilfældet af forbindelser af formlen:



5 hvori R^9 betegner hydrogen, et halogenatom eller en hydroxy-, (1-4C)alkyl-, (1-4C)alkoxy-, (1-4C)alkylthio- eller (1-2C)perfluoralkylgruppe, og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hydrolysering af en forbindelse af formelen:

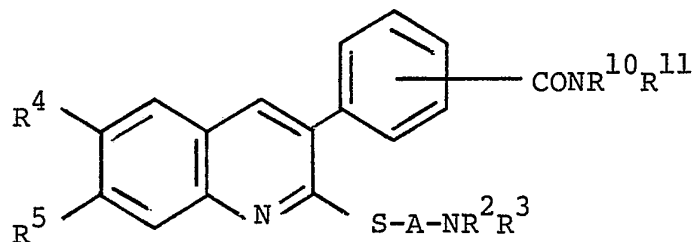


XXIII

under alkaliske betingelser,

(1) i tilfældet af forbindelser af formelen:

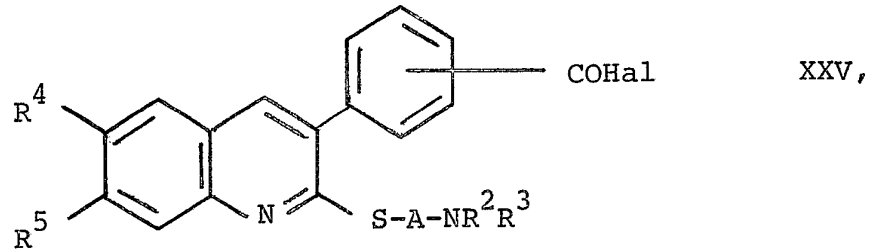
20



XXIV,

35 hvori R^{10} og R^{11} , der kan være ens eller forskellige, betegner hydrogen eller en (1-3C)alkylgruppe, og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, omsætning af en forbindelse af formelen:

5

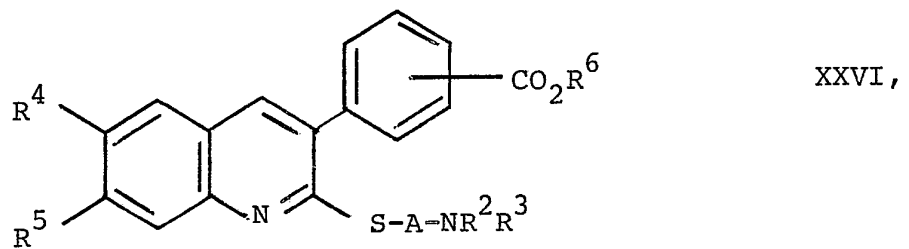


10

hvor Hal har den ovenfor anførte betydning, med en forbindelse af formelen $\text{R}^{10}\text{R}^{11}\text{NH}$,

(m) i tilfældet af forbindelser af formlen:

15

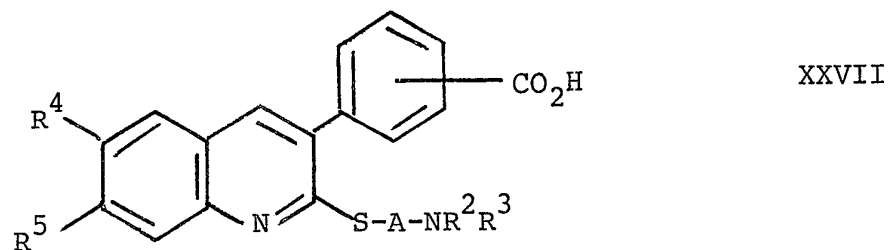


20

hvor R^6 har den ovenfor anførte betydning, og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, forestring af en forbindelse af formlen:

25

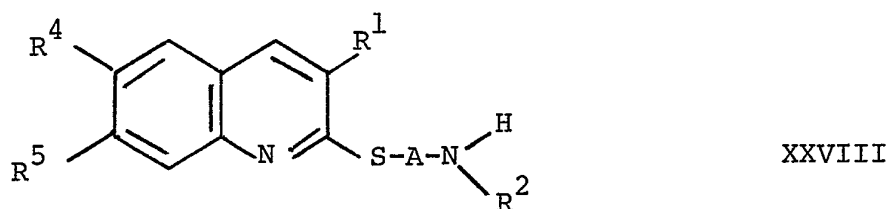
30



35

(n) i tilfældet af forbindelser af formelen:

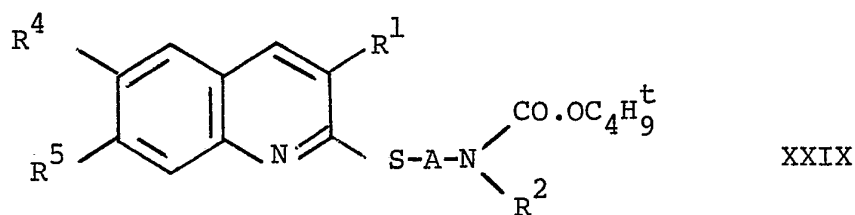
5



10

og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, forudsat at A ikke kan betegne en cyklopropylengruppe, omsætning af en forbindelse af formelen:

15

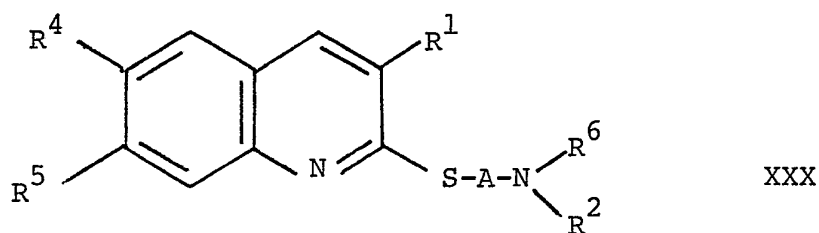


20

med en syre,

(o) i tilfældet af forbindelser af formelen:

25



30

35

hvor R^6 har den ovenfor anførte betydning, og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, forudsat at R^1 ikke kan betegne en phenylgruppe med en hydroxy-

eller carboxysubstituent, omsætning af en forbindelse af formlen XXVIII med en forbindelse af formlen $R^6\text{Hal}$, hvori Hal har den ovenfor anførte betydning, og et syrebindende middel, eller

5

(p) i tilfældet af optisk aktive forbindelser med formlen I, og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, spaltning af en forbindelse med formlen I, som indeholder mindst ét asymmetrisk carbonatom, og hvori A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^5 har de ovenfor anførte betydninger.

10

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1 (a) til fremstilling af 2-(2-dimethylaminoethylthio)-3-phenylquinolin eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf, k e n d e t e g - n e t ved, at man omsætter en 2-halogen-3-phenylquinolin med dimethylaminoethanthiol eller et syreadditionssalt deraf.

15

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 (b) til fremstilling af 2-(2-dimethylamino-2-methylpropylthio)-3-phenylquinolin, k e n - d e t e g n e t ved, at man omsætter 3-phenylquinolin-2-thion med en forbindelse med formlen V, hvori R^2 og R^3 hver betegner en methylgruppe, A betegner en $-(\text{CH}_2)_2$ -gruppe, og Z betegner et halogenatom eller en arensulfonyloxy- eller alkansulfonyloxy-gruppe.

25

30

35