DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) Ausschließungspatent

(19) DD (11) 281 599 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

5(51) C 07 D 307/81 A 61 K 31/34
C 07 D 215/38 A 61 K 31/47
C 07 D 263/56 A 61 K 31/38
C 07 D 277/64 A 61 K 31/41
C 07 D 333/58 A 61 K 31/18

PATENTAMT der DDR

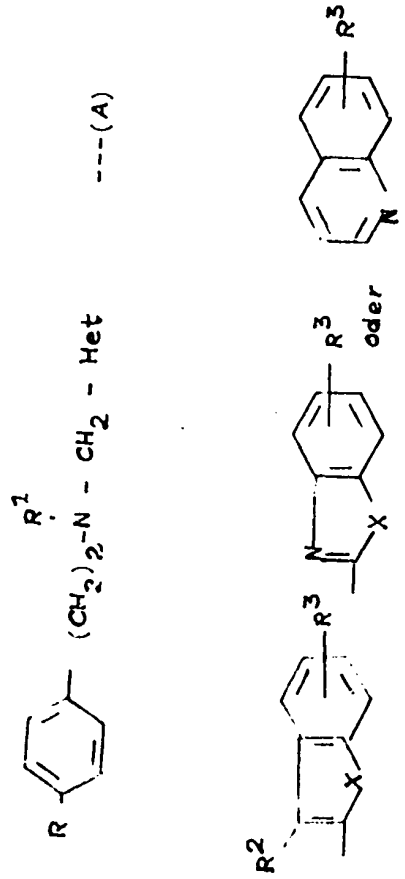
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 316 362 1 (22) 02.06.88 (44) 15.08.90

(71) siehe (73)
(72) Cross, Peter E., Dr.; Arrowsmith, John E., Dr.; Thomas, Geoffrey N., Dr.; Dickinson, Roger P., Dr., GB
(73) PFIZER LIMITED, Sandwich, Kent, GB
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Sulfonamide

(55) Verfahren; Herstellung; Sulfonamide; synthetische Zwischenstufen; antiarrhythmisch; positiv inotrop
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Sulfonamide der Formel und deren Salze, worin R $-NHSO_2(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $-NH_2$ oder $-NO_2$ ist; R^1 ist C_1-C_4-Alkyl; und „Het ist eine Gruppe der Formel, worin R^2 H, CH_3 oder C_2H_5 ist; R^3 ist $-NHSO_2(C_1-C_4\text{-Alkyl})$, $-NH_2$ oder $-NO_2$; und X ist O, S oder NR^4, worin R^4 oder CH_3 ist, mit der Bedingung, daß – wenn einer der Substituenten R und R^3 $-NO_2$ ist – dann der andere nicht $-NH_2$ ist. Die Verbindungen der Formel (A), worin R und R^3 beide $-NHSO_2-$ $(C_1-C_4\text{-Alkyl})$ sind, sind antiarrhythmische Mittel. Die übrigen Verbindungen der Formel (A) sind synthetische Zwischenstufen. Formeln

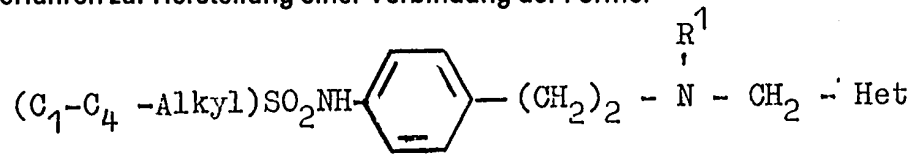


ISSN 0433-6461

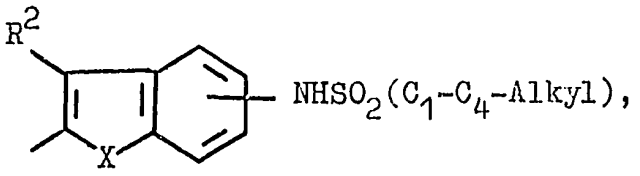
22 Seiten

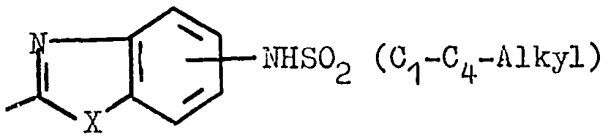
Patentansprüche:

1. Vorfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

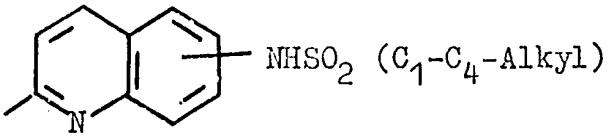


oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes derselben, oder gegebenenfalls einer pharmazeutischen Zusammensetzung, worin R^1 C_1–C_4-Alkyl ist; und „Het" eine Gruppe der Formel

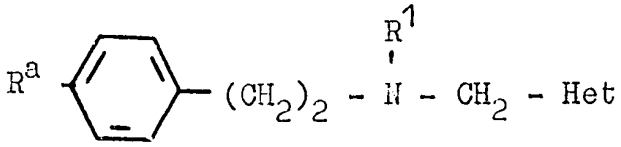




oder

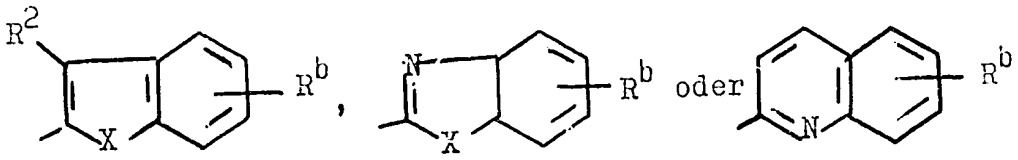


ist, worin
R^2 H, CH_3 oder C_2H_5 ist, und X O, S oder NR^4 ist, worin R^4 H oder CH_3 ist, **gekennzeichnet durch** entweder
(A) die Acylierung einer Verbindung der Formel ,

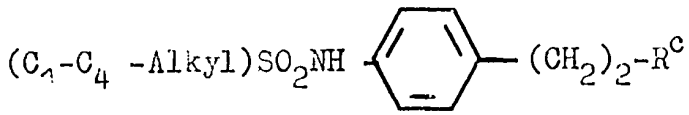


(B)

worin
R^a C_1–C_4-Alkyl ist, und „Het" eine Gruppe der Formel



ist,
worin R^2 und X wie oben definiert sind und R^b $-NH_2$ oder $-NHSO_2$–(C_1–C_4-Alkyl) ist, mit der Bedingung, daß R^a und R^b nicht beide $-NHSO_2$(C_1–C_4-Alkyl) sind;
mit einem C_1–C_4-Alkansulfonylchlorid oder -bromid oder einem C_1–C_4-Alkansulfonsäureanhydrid; oder
(B) die Umsetzung einer Verbindung der Formel

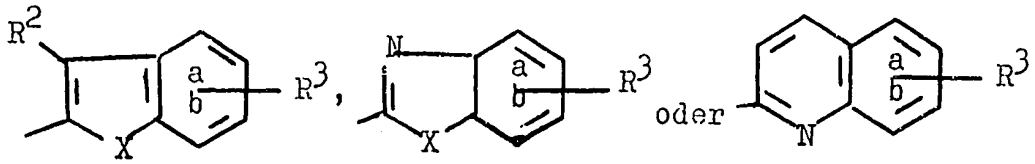


mit einer Verbindung der Formel

R^d–CH_2–Hal ,

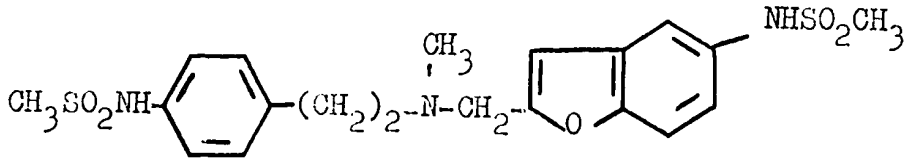
worin einer der Substituenten R^c und R^d -NHR^1 und der andere eine sich abtrennende Gruppe ist und R^1 und „Het" wie oben definiert sind;
wobei Verfahren (A) oder (B) gegebenenfalls durch die Umwandlung des Produktes der Formel (I) in ein pharmazeutisch annehmbares Salz gefolgt wird und gegebenenfalls durch das Mischen einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes derselben mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

2. Verfahren nach Anspruch 1 (B), **gekennzeichnet dadurch,** daß die sich abtrennende Gruppe Chlor, Brom, Jod, C_1–C_4-Alkansulfonyloxy oder Toluolsulfonyloxy ist.
3. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet dadurch,** daß die Reaktion in Gegenwart eines Säureakzeptors durchgeführt wird.
4. Verfahren nach irgendeinem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet dadurch,** daß eine Verbindung der Formel (I) hergestellt wird, worin
R –$NHSO_2CH_3$ ist und
R CH_2 oder C_2H_5 ist und
„Het" eine Gruppe der Formel



ist, worin
R^2 H oder CH_3 ist, X O oder S ist und R^3, das an die a- oder b-Stellung von „Het" gebunden ist, – $NHSO_2CH_3$ ist.

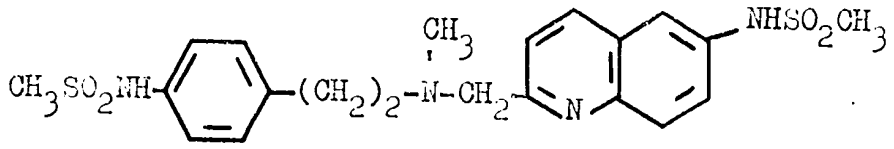
5. Verfahren nach Anspruch 1 (A) zur Herstellung einer Verbindung der Formel



(IA)

gekennzeichnet durch die Umsetzung von N-Methyl-N-(5-amino-benzofur-2-ylmethyl)-4-aminophenethylamin mit Methansulfonylchlorid in Gegenwart eines Säureakzeptors.

6. Verfahren nach Anspruch 1 (A) oder (B) zur Herstellung einer Verbindung der Formel



(IB)

gekennzeichnet entweder durch
(A) die Umsetzung von N-Methyl-N-(6-aminochinol-2-ylmethyl)-4-aminophenethylamin mit Methansulfonylchlorid in Gegenwart eines Säureakzeptors oder
(B) die Umsetzung von 4-[2-(Methylamino)ethyl]methansulfonanilid mit 2-Chlormethyl-6-methansulfonamidochinolin.

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, **gekennzeichnet dadurch,** daß der Säureakzeptor Pyridin ist.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung bestimmter Sulfonamide, die arrhythmische Mittel sind.

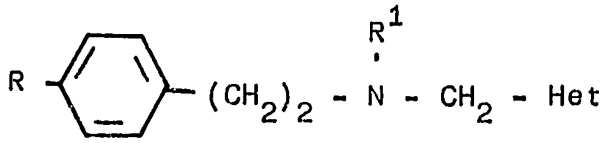
Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die erfindungsgemäßen Verbindungen verlängern die Dauer des Aktionspotentials im Herzmuskel und leitenden Gewebe und erhöhen dadurch die Refraktorität gegen vorzeitige Stimuli.
Daher sind sie gemäß der Klassifizierung von Vaugham Williams (Anti-Arrhythmic Action, E.M. Vaugham Williams Academic Press, 1980) antiarrhythmische Mittel der Klasse III. Sie sind in den Vorhöfen, Kammern und im leitenden Gewebe sowohl in vitro als auch in vivo wirksam und eignen sich daher zur Verhütung und Behandlung vieler verschiedener ventrikulärer und

supraventrikulärer Arrhythmien, einschließlich Vorhof- und Kammerflimmern. Da sie die Geschwindigkeit, mit welcher die Impulse weitergeleitet werden, nicht verändern, neigen sie weniger als derzeitige Arnzeimittel (meist Klasse I) dazu, Arrhythmien hervorzurufen oder zu verschlimmern, und sie ergeben auch weniger neurologische Nebenwirkungen. Einige der Verbindungen haben auch eine gewisse positiv inotrope Aktivität und sind daher besonders günstig bei Patienten mit beeinträchtigter kardialer Pumpfunktion.

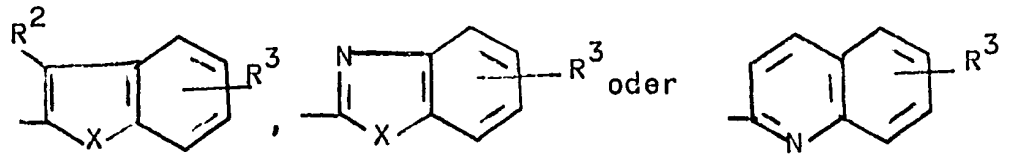
Ziel der Erfindung

Somit stellt die Erfindung Verbindungen der Formel



(A)

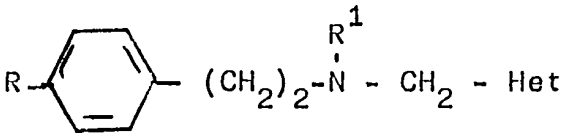
und deren Salze zur Verfügung, worin
R $-NO_2$, $-NH_2$ oder $-NHSO_2$ (C_1–C_4-Alkyl) ist;
R^1 ist C_1–C_4-Alkyl; und
„Het" ist eine Gruppe der Formel



worin R^2 H, CH_3 oder C_2H_5 ist; R^3 ist $-NO_2$, $-NH_2$ oder $-NHSO_2-$ (C_1–C_4-Alkyl); und X ist O, S oder NR^4, worin R^4 H oder CH_3 ist; mit der Bedingung, daß – wenn einer der Substituenten R und R^3 $-NO_2$ ist – der andere nicht $-NH_2$ ist.
Die Verbindungen der Formel (A), in welchen R und R^3 $-NHSO_2-$(C_1–C_4-Alkyl) sind, besitzen Aktivität als antiarrhythmische Mittel. Die übrigen Verbindungen sind synthetische Zwischenstufen.

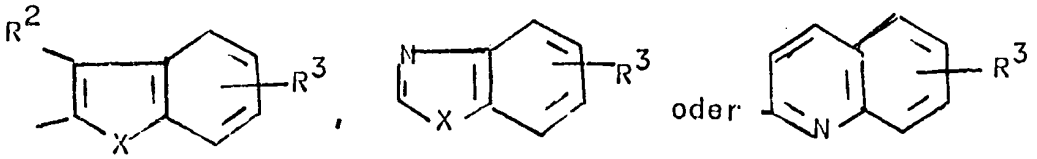
Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung neuer Sulfonamide bereitzustellen.
Somit stellt die Erfindung auch antiarrhythmische Mittel der Formel

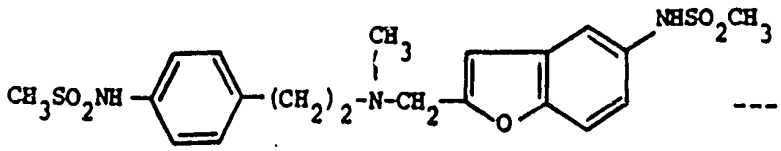


(I)

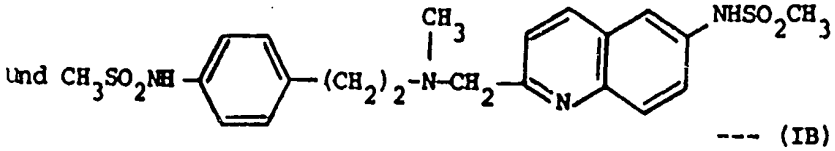
und deren pharmazeutisch annehmbaren Salze zur Verfügung,
worin R $-NHSO_2$(C_1–C_4-Alkyl) ist;
R^1 C_1–C_4-Alkyl ist; und
„Het" eine Gruppe der Formel



ist, worin R^2 H, CH_3 oder C_2H_5 ist; R^3 ist $-NHSO_2$(C_1–C_4-Alkyl); und X ist O, S oder NR^4, worin R^4 H oder CH_3 ist.
In den Verbindungen (I) ist R vorzugsweise $-NHSO_2CH_3$, R^1 ist vorzugsweise CH_3 oder C_2H_5, R^2 ist vorzugsweise H oder CH_3, R^3 ist vorzugsweise $-NHSO_2CH_3$, und X ist vorzugsweise O oder S.
Der Substituent R^3 befindet sich vorzugsweise in der 6- oder 7-Stellung, wenn „Het" eine Chinolylgruppe enthält, und anderenfalls in der 5- oder 6-Stellung (d.h. wenn der Benzolring an einen 5gliedrigen Heterocyclus ankondensiert ist).
Die bevorzugten Einzelverbindungen haben die Formeln:



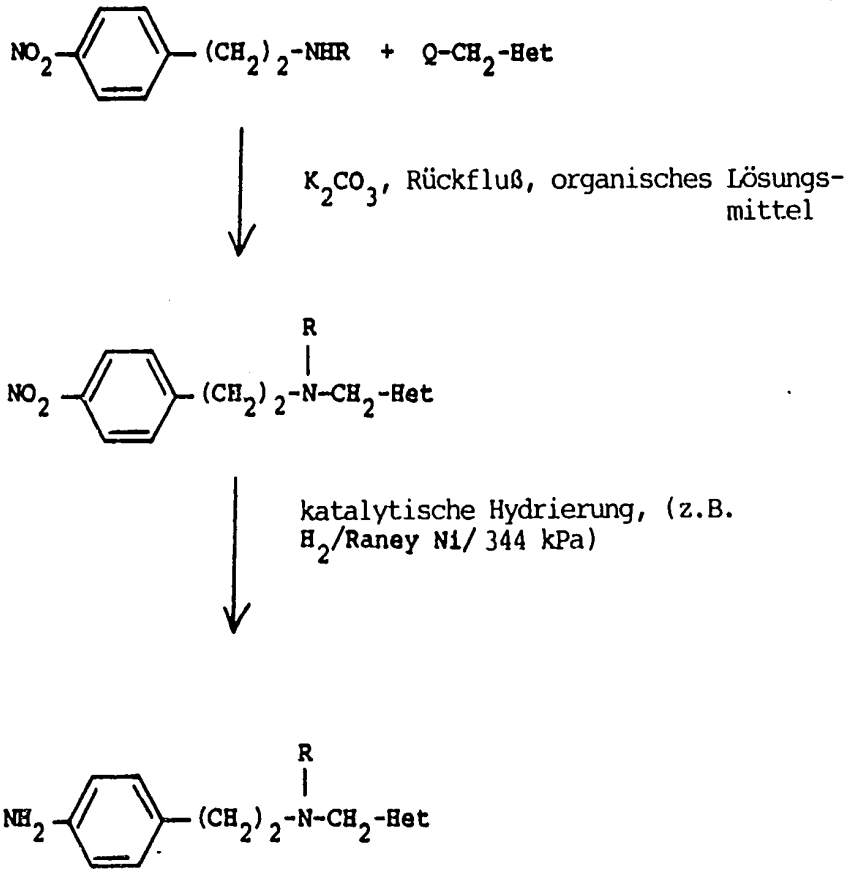
--- (IA)



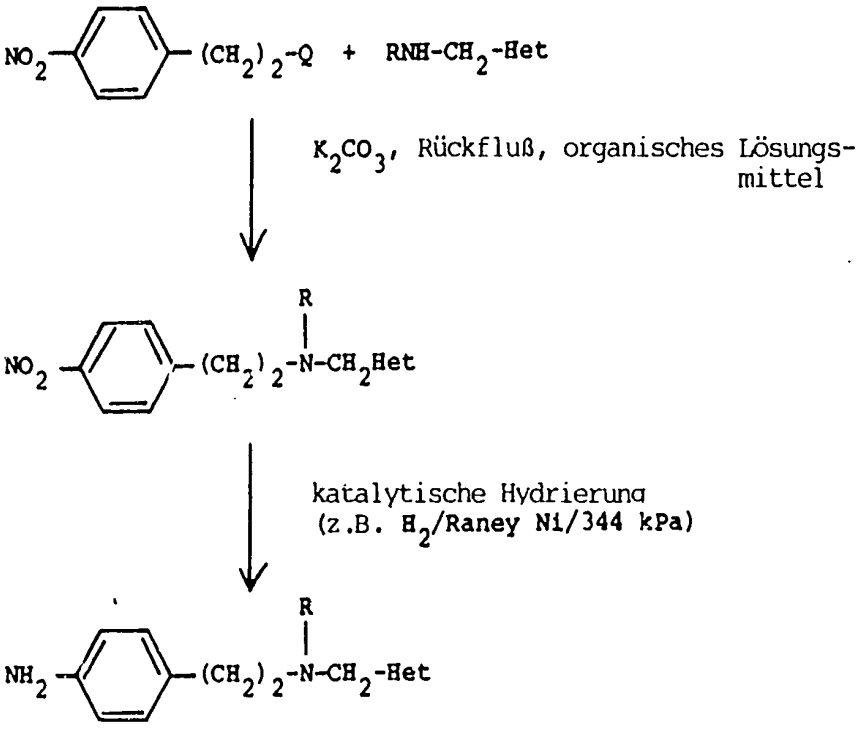
--- (IB).

Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Formel (I) umfassen Säureadditionssalze von Säuren, die nichttoxische, pharmazeutisch annehmbare Anionen enthaltende Säureadditionssalze bilden, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid, Sulfat oder Bisulfat, Phosphat oder Hydrogenphosphat, Acetat, Maleat, Fumarat, Lactat, Tartrat, Citrat, Gluconat, Benzoat, Methansulfonat, Besylat und p-Toluolsulfonat.
Die Salze sind nach üblichen Techniken herstellbar.
Um die Wirkungen der Verbindungen auf die Vorhofrefraktorität zu bestimmen, wurden rechte Hemiatrien des Meerschweinchens in eine physiologische Salzlösung enthaltendes Bad eingebracht, und ein Ende wurde an einen Kraftwandler angeschlossen. Die Gewebe wurden bei 1 Hz unter Verwendung von Feldelektroden stimuliert. Die effektive Refraktärperiode (ERP) wird durch Einführung vorzeitiger Stimuli (S_2) nach jedem 8. Grundstimulus (S_1) gemessen. Das S_1S_2-Koppelungsintervall wird allmählich erhöht, bis S_2 in reproduzierbarer Weise ein propagiertes Ansprechen hervorruft. Dieses wird als ERP definiert. Dann wird die Konzentration an Verbindung bestimmt, die zur Erhöhung von ERP um 25% (ED_{25}) nötig ist. ERP wird auch an rechten Papillarmuskeln des Meerschweinchens, die in physiologischer Salzlösung inkubiert sind, gemessen. Die Muskeln werden an einem Ende unter Verwendung bipolarer Elektroden stimuliert, und das propagierte Elektrogramm wird am entgegengesetzten Ende über eine unipolare Oberflächenelektrode aufgezeichnet. ERP wird wie oben unter Anwendung der Extrastimulus-Technik bestimmt. Die Überleitungszeit erhält man aus einem Digital-Speicheroskilloskop durch Messen des Intervalls zwischen dem Stimulusartefakt und der Spitze des Elektrogramms (d.h. die Zeit, die der Impuls braucht, um über die Länge des Muskels zu laufen).
Atrielle und ventrikuläre ERP-Daten wurden auch an anästhesierten oder nicht-anästhesierten Hunden nach der Extrastimulus-Technik gemessen, wobei Atrium oder rechter Ventrikel bei konstanter Impulsfrequenz gehalten werden.
Die Verbindungen der Formel (I) können allein verabreicht werden, im allgemeinen werden sie jedoch in Mischung mit einem pharmazeutischen Träger verabreicht, der im Hinblick auf die beabsichtigte Verabreichungsweise und pharmazeutische Standardpraxis gewählt wird. Sie können sowohl an Patienten verabreicht werden, die an Arrhytmien leiden, als auch prophylaktisch an solche, die Arrhythmien möglicherweise entwickeln. Beispielsweise können sie oral in Form von Tabletten, die Streckmittel, wie Stärke oder Lactose, enthalten, oder in Kapseln, allein oder in Mischung mit Streckmitteln, oder in Form von Elixieren oder Suspensionen, die Aroma- oder Färbemittel enthalten, verabreicht werden. Sie können parenteral, z.B. intravenös, intramuskulär oder subkutan, injiziert werden. Zur parenteralen Verabreichung werden sie am besten in Form einer sterilen wäßrigen Lösung verwendet, die andere gelöste Stoffe, z.B. ausreichend Salze oder Glucose, enthalten kann, um die Lösung isotonisch zu machen.
Bei der Verabreichung an den Menschen zur kurativen oder prophylaktischen Behandlung kardialer Erkrankungen, wie ventrikuläre oder supraventrikuläre Arrhythmien einschließlich Vorhof- und Kammerflimmern, liegen orale Dosen der Verbindung der Formel (I) erwartungsgemäß im Bereich von 2 bis 150 mg täglich, eingenommen in bis zu 4 Einzeldosen pro Tag, für einen durchschnittlichen erwachsenen Patienten (70 kg). Dosen zur intravenösen Verabreichung liegen erwartungsgemäß im Bereich von 1,0 bis 20 mg pro Einzeldosis, je nach Bedarf. Eine schwere kardiale Arrythmie wird vorzugsweise intravenös behandelt, um einen schnellen Rückgang auf den normalen Rhythmus zu erreichen. So können für einen typischen erwachsenen Patienten Einzeltabletten oder -kapseln 2 bis 50 mg an aktiver Verbindung in einem geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Vehikel oder Träger enthalten. Änderungen können in Abhängigkeit vom Gewicht und Zustand der zu behandelnden Person auftreten, wie dem Arzt bekannt.
Daher stellt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Verfügung, die eine Verbindung der Formel (I) gemäß obiger Definition oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger umfaßt.
Weiterhin stellt die Erfindung ein Verfahren zur Verhütung oder Verringerung kardialer Arrhythmien beim Menschen zur Verfügung, das die Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes derselben oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung gemäß obiger Definition an diesen Menschen umfaßt.
Außerdem stellt die Erfindung eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben für die Verwendung als Arzneimittel, insbesondere für die Verwendung als antiarrhythmisches Mittel, zur Verfügung.
Weiterhin bietet die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes derselben für die Herstellung eines Arzneimittels zur Verhütung oder Verringerung kardialer Arrhythmien.
Die Verbindungen der Formel (I) können nach den folgenden allgemeinen Wegen hergestellt werden:
(1) Der erste Weg beinhaltet die Acylierung einer Verbindung der Formel (A), worin R und/oder R^3 $-NH_2$ ist, unter Verwendung eines C_1–C_4-Alkansulfonylchlorids oder -bromids oder eines C_1–C_4-Alkansulfonsäureanhydrids. Wenn R und R^3 beide $-NH_2$ sind, sind selbstverständlich mindestens 2 Äquivalente des Acylierungsmittels erforderlich, und selbstverständlich sind R und R^3 im Endprodukt gleich.
Die Reaktion erfolgt typischerweise bei Raumtemperatur und gegebenenfalls in Gegenwart eines Säureakzeptors, wie Pyridin, Triethylamin, Kaliumcarbonat oder Natriumbicarbonat. Die Gegenwart eines Säureakzeptors ist besonders zweckmäßig, wenn ein Alkansulfonylchlorid oder -bromid verwendet wird. Tatsächlich ist es besonders bequem, die Reaktion mit einem Alkansulfonylchlorid in Pyridin durchzuführen. Das Produkt der Formel (I) kann dann in üblicher Weise isoliert und gereinigt werden.

Die Ausgangsmaterialien für diese Acylierung sind in üblicher Weise verfügbar, z.B. wie folgt:



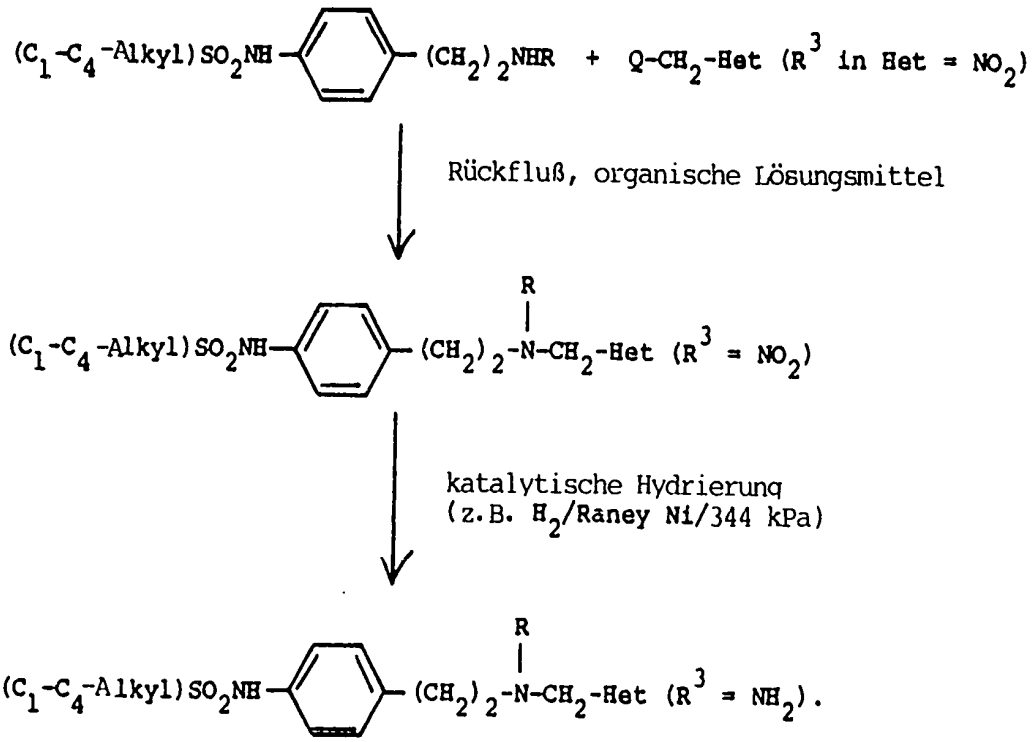
R und „Het" sind wie für Formel (I) definiert, und Q ist eine sich abtrennende Gruppe, wie Chlor, Brom, Jod oder Methansulfonyloxy.



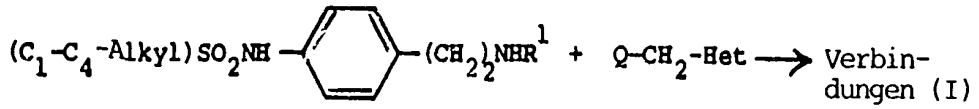
R, Het und Q sind wie in (a) oben definiert.

(c) Die Wege (a) und (b) können auch unter Verwendung von Ausgangsmaterialien durchgeführt werden, in welchen der Substituent R^3 an „Het" Nitro anstelle von C_1-C_4-Alkansulfonamido ist, wodurch eine Dinitrozwischenstufe gebildet wird, die durch katalytische Hydrierung in ein Diaminoausgangsmaterial, d.h. ein Ausgangsmaterial der Formel (A), worin R und R^3 beide Amino sind, reduziert werden kann; und

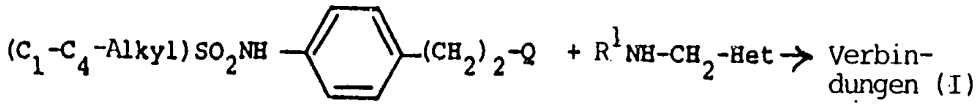
(d)



R ist C_1–C_4-Alkyl, „Het" in der ersten Stufe ist ein nitrosubstituierter Heterocyclus, wie für Formel (A) definiert, und Q ist eine sich abtrennende Gruppe, wie in (a) oben definiert.
Die in den Methoden (a) bis (d) verwendeten Ausgangsmaterialien sind entweder bekannte Verbindungen, oder sie können nach üblichen Techniken hergestellt werden, z.B. durch die in den folgenden Herstellungen veranschaulichten Techniken.
(2) Der zweite Weg zu den Verbindungen (I) kann wie folgt veranschaulicht werden:



oder

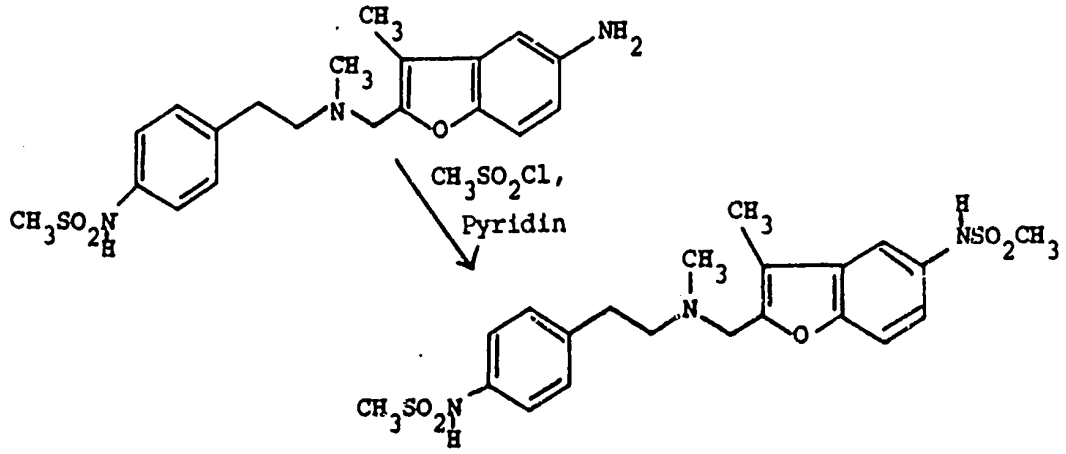


R^1 ist C_1–C_4-Alkyl, „Het" ist wie für Formel (I) definiert, und Q ist eine sich abtrennende Gruppe, wie Chlor, Brom, Jod, C_1–C_4-Alkylsulfonyloxy (vorzugsweise Methansulfonyloxy), Benzolsulfonyloxy oder Toluolsulfonyloxy. Die Reaktion erfolgt typischerweise in einem organischen Lösungsmittel bis zur Rückflußtemperatur. Die Reaktion wird vorzugsweise unter Rückfluß durchgeführt. Die Gegenwart eines Säureakzeptors ist fakultativ, jedoch äußerst zweckmäßig, wenn Q Cl, Br oder J ist. Typische Säureakzeptoren sind Pyridin, Triethylamin, Kaliumcarbonat und Natriumbicarbonat. Die Ausgangsmaterialien sind wiederum bekannte Verbindungen oder können in üblicher Weise erhalten werden.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele, in welchen alle Temperaturen in °C angegeben sind, veranschaulichen die Herstellung der Verbindungen der Formel (I).

Beispiel 1
N-Methyl-N-(3-methyl-5-methansulfonamidobenzofur-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidophenethylamin

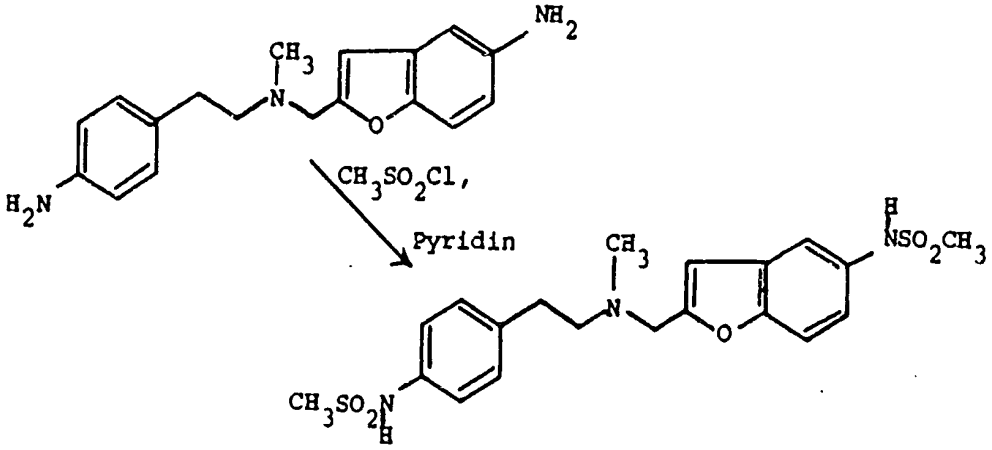


Methansulfonylchlorid (0,21 g, 1,85 mMol) wurde zu einer Lösung aus N-Methyl-N-(3-methyl-5-aminobenzofur-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidophenethylamin (vgl. Herstellung 10B; 0,78 g, 1,68 mMol) in Pyridin (7 ml) zugetropft, und dann wurde die Lösung bei Raumtemperatur 60 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der Rückstand mit Toluol zerrieben. Das Toluol wurde dekantiert, der Rückstand wurde mit wäßrigem Natriumbicarbonat gerührt, und der Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert und ergab die Titelverbindung; Ausbeute 0,38 g; F. 142–143,5°C.

Analyse, %

gefunden	C 54,4	H 5,8	N 9,1
berechnet für $C_{21}H_{27}N_3O_5S_2$	C 54,2	H 5,85	N 9,0

Beispiel 2
N-Methyl-N-(5-methansulfonamidobenzofur-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidophenethylamin

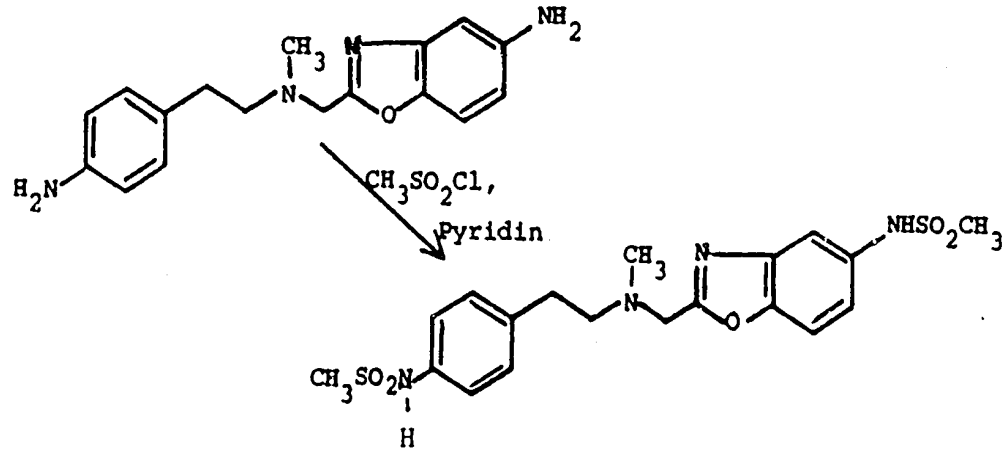


Methansulfonylchlorid (0,76 g, 6,6 mMol) wurde zu einer Lösung aus N-Methyl-N-(5-aminobenzofur-2-ylmethyl)-4-aminophenethylamin (vgl. Herstellung 3; 0,9 g, 3,0 mMol) in Pyridin (25 ml) zugetropft, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 18 h gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit wäßrigem Natriumbicarbonat verdünnt und 3mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$) und eingeengt, und der Rückstand wurde durch Chromatographie an Siliciumdioxid unter Eluieren mit Ethylacetat gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt, eingeengt, und der erhaltene Feststoff wurde aus Ethylacetat/Methanol umkristallisiert und ergab die Titelverbindung; Ausbeute 0,35 g; F. 177–179°C.

Analyse, %

gefunden	C 53,2	H 5,7	N 9,0
berechnet für $C_{20}H_{25}N_3O_5S_2$	C 53,2	H 5,6	N 9,3

Beispiel 3
N-Methyl-N-(5-methansulfonamidobenzoxazol-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidophenethylamin

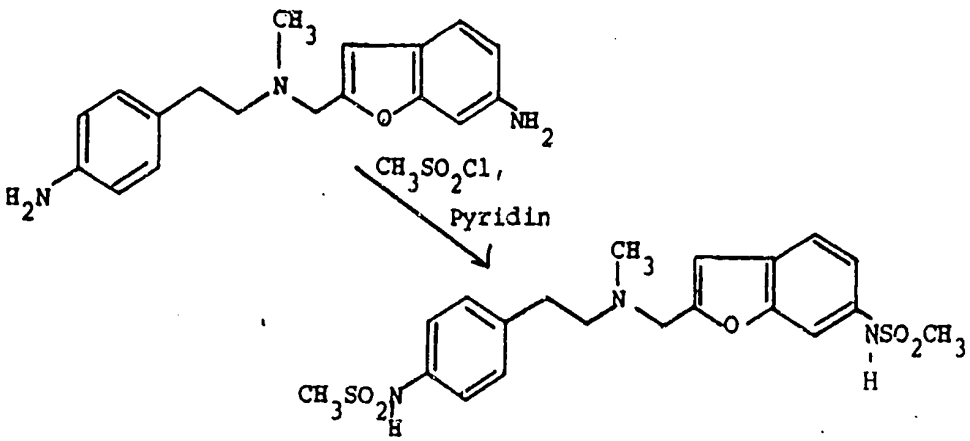


Methansulfonylchlorid (0,38 g, 3,3 mMol) und N-Methyl-N-(5-aminobenzoxazol-2-ylmethyl)-4-aminophenethylamin (vgl. Herstellung 1 C; 0,45 g, 1,5 mMol) in Pyridin (20 ml) ergaben nach gemeinsamer Umsetzung unter ähnlichen Bedingungen wie in Beispiel 2 die Titelverbindung; Ausbeute aus Ethanol 0,25 g; F. 174–176°C.

Analyse, %

gefunden	C 50,4	H 5,1	N 12,4
berechnet für $C_{19}H_{24}N_4O_5S_2$	C 50,4	H 5,35	N 12,4

Beispiel 4
N-Methyl-N-(6-methansulfonamidobenzofur-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidophenethylamin

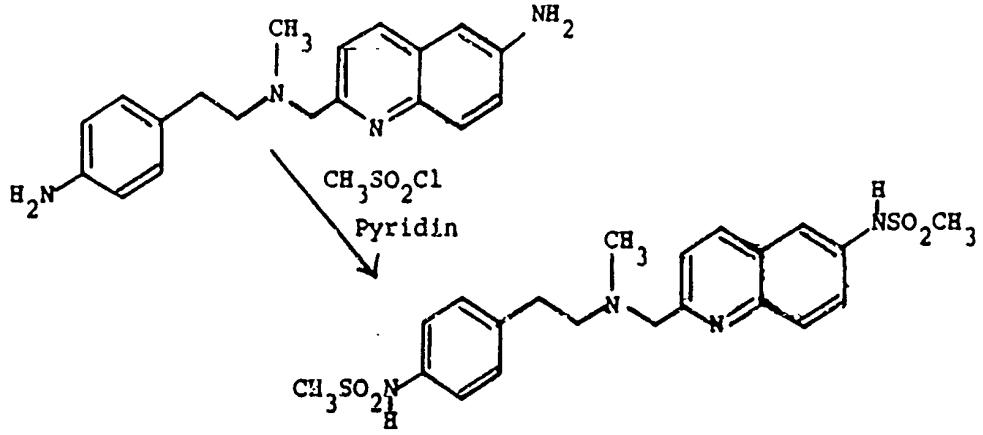


Methansulfonylchlorid (0,21 g, 1,8 mMol) und N-Methyl-N-(6-aminobenzofur-2-ylmethyl)-4-aminophenethylamin (vgl. Herstellung 2; 0,24 g, 0,82 mMol) in Pyridin (3 ml) ergaben nach gemeinsamer Umsetzung unter ähnlichen Bedingungen wie in Beispiel 2 die Titelverbindung als Öl; Ausbeute 0,18 g.

Analyse, %

gefunden	C 53,0	H 5,7	N 9,1
berechnet für $C_{20}H_{25}N_3O_5S_2$	C 53,2	H 5,6	N 9,3

Beispiel 5
N-Methyl-N-(6-methansulfonamidochinol-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidophenethylamin



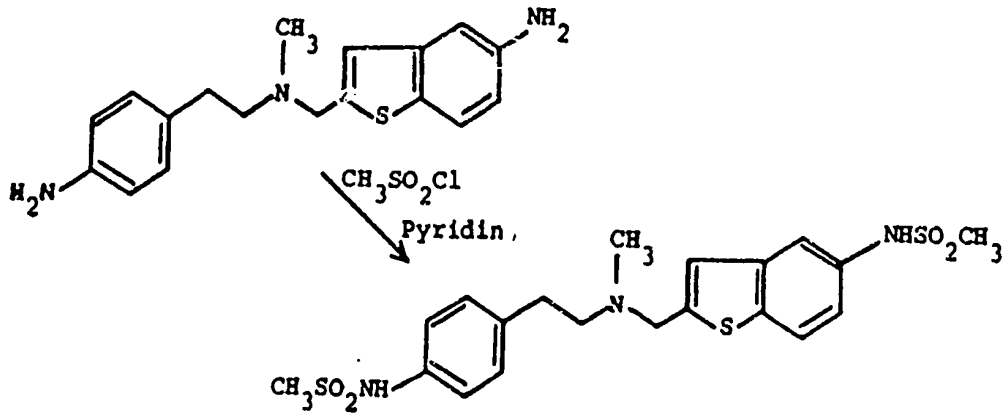
Methansulfonylchlorid (0,15g, 1,3mMol) und N-Methyl-N-(6-aminochinol-2-ylmethyl)-4-aminophenethylamin (vgl. Herstellung 4; 0,17g, 0,37mMol) in Pyridin (20ml) ergaben nach gemeinsamer Umsetzung unter ähnlichen Bedingungen wie in Beispiel 2 die Titelverbindung; Ausbeute 0,70g aus Ethylacetat; F. 163–165°C.

Analyse, %

gefunden	C54,3	H5,45	N12,1
berechnet für $C_{21}H_{26}N_4O_4S$	C54,5	H5,7	N12,1

Beispiel 6

N-Methyl-N-[5-methansulfonamido-2-benzo[b]thienylmethyl]-4-methansulfonamidophenethylamin



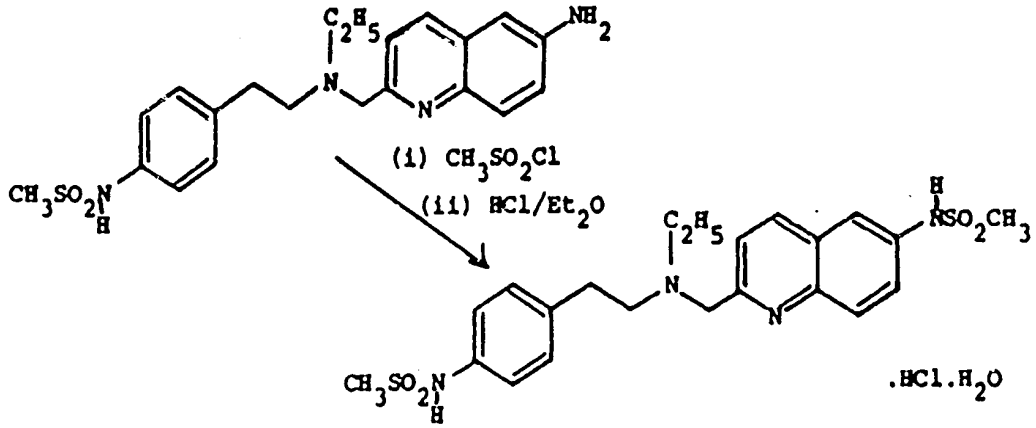
Die Behandlung von N-Methyl-N-(5-amino-2-benzo[b]thienylmethyl)-4-aminophenethylamin (0,26g; vgl. Herstellung 13) mit Methansulfonylchlorid (0,23g) in Pyridin gemäß dem Verfahren von Beispiel 2 ergab die Titelverbindung, (0,167g); F. 175–177°C.

Analyse, %

gefunden	C50,99	H5,39	N8,93
berechnet für $C_{20}H_{25}N_3O_4S_3$	C51,37	H5,39	N8,99

Beispiel 7

N-Ethyl-N-(6-methansulfonamidochinol-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidophenethylamin-hydrochlorid



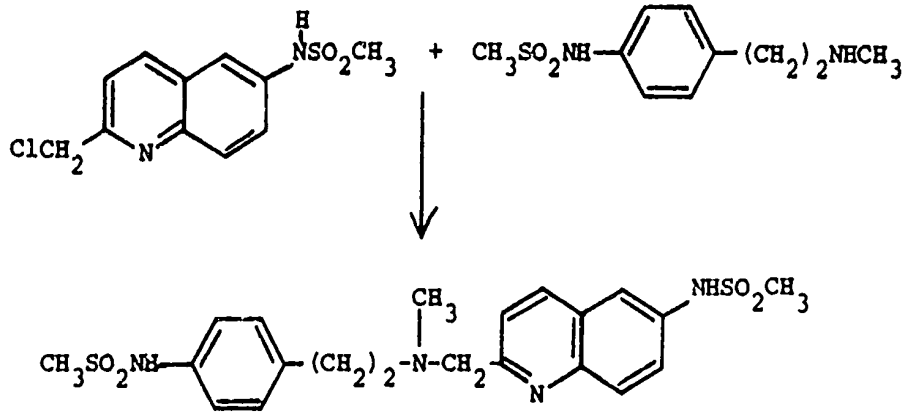
Methansulfonylchlorid (0,1g, 1,29mMol) wurde mit N-Ethyl-N-(6-aminochinol-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidophenethylamin (vgl. Herstellung 11B; 0,51g, 1,23mMol) in Pyridin ähnlich dem Verfahren von Beispiel 2 umgesetzt und ergab die freie Base der Titelverbindung als Gummi. Der Gummi wurde in Ethylacetat gelöst, und die Lösung wurde mit etherischem Chlorwasserstoff verdünnt und zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde mit Ether zerrieben und ergab die Titelverbindung als Schaum; Ausbeute 0,06g; F. 96°C.

Analyse, %

gefunden	C 50,2	H 5,5	N 10,0
berechnet für $C_{22}H_{28}N_4O_4S_2 \cdot HCl \cdot H_2O$	C 49,75	H 5,9	N 10,5

Beispiel 8

N-(6-Methansulfonamido-2-chinolylmethyl)-N-methyl-4-methansulfonamidophenethylamin

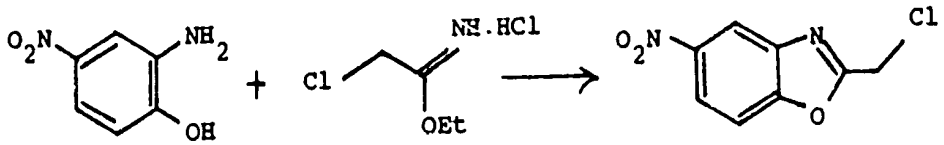


4-[2-(Methylamino)ethyl]methansulfonanilid (0,228 g, 1 mMol; vgl. Herstellung 14[B]) und 2-Chlormethyl-6-methansulfonamidochinolin (0,'135 g, 0,5 mMol; vgl. Herstellung 12[D]) wurden in Ethanollösung (5 ml) 4 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel unter Vakuum abgedampft und der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und unter Vakuum eingeengt. Der erhaltene Gummi wurde durch Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Eluieren mit methanolhaltigem (0% bis 1%) Methylenchlorid gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und unter Vakuum zu einem Schaum eingeengt, der aus Ethanol kristallisierte; Ausbeute an Titelverbindung 0,45 g; F. 165–166°, spektroskopisch bestätigt als identisch mit dem Produkt von Beispiel 5.

Die folgenden Herstellungen, in welchen alle Temperaturen in °C angegeben sind, veranschaulichen die Herstellung neuer Ausgangsmaterialien:

Herstellung 1

(A) 2-Chlormethyl-5-nitrobenzoxazol

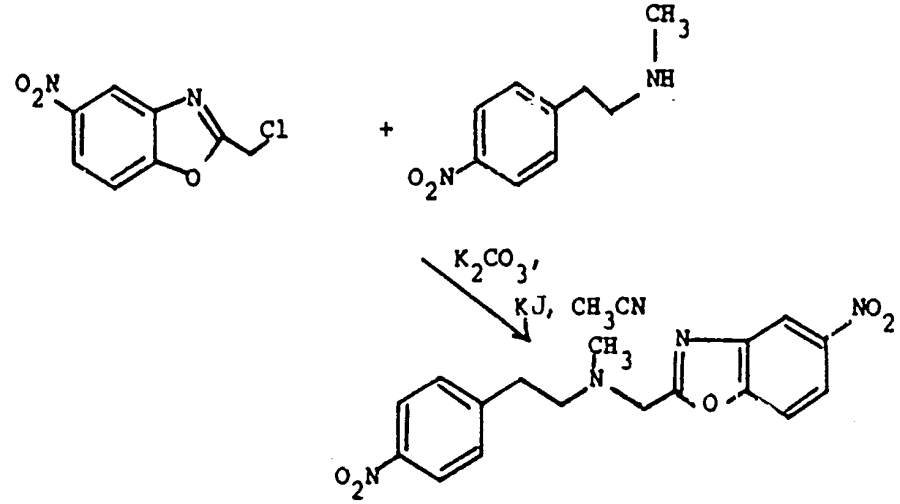


2-Amino-4-nitrophenol (10 g, 65 mMol) und Ethylchloracetimidat-hydrochlorid (15,4 g, 97,5 mMol) wurden in Ethanol (100 ml) 18 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel durch Abdampfen unter Vakuum entfernt und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert und ergab die Titelverbindung; Ausbeute 9,0 g; F. 216–217°C.

Analyse, %

gefunden	C 45,12	H 2,3	N 13,25
berechnet für $C_8H_5ClN_2O_3$	C 45,2	H 2,4	N 13,2

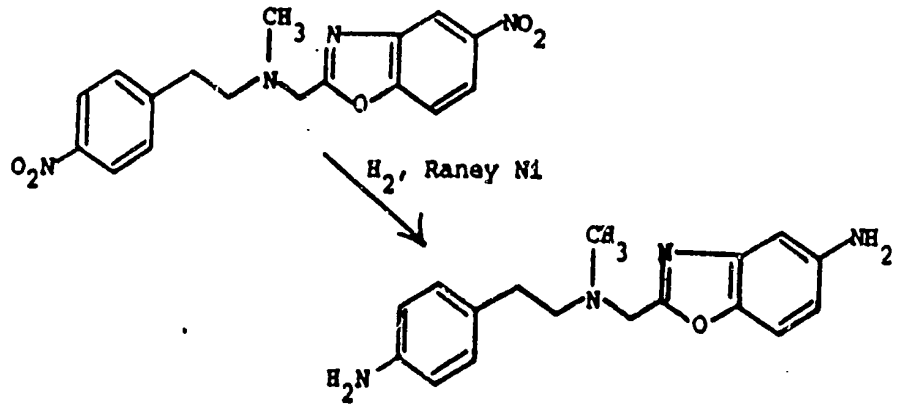
(B) N-Methyl-N-(5-nitrobenzoxazol-2-ylmethyl)-4-nitrophenethylamin



2-Chlormethyl-5-nitrobenzoxazol (2,85g, 13,4mMol), N-Methyl-4-nitrophenethylamin (J.O.C., [1956], 21, 45) (2,2g, 12,2mMol), Kaliumcarbonat (1,85g, 13,4mMol) und Natriumjodid (2,0g, 13,4mMol) wurden in Acetonitril (50ml) 3d unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und 3mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), filtriert und zur Trockne eingeengt. Das anfallende Öl wurde mit Ether verdünnt und das überstehende Material dekantiert und zur Trockne eingeengt, was einen orangefarbenen Feststoff ergab, der aus Isopropanol umkristallisiert wurde, und die Titelverbindung ergab; Ausbeute 0,80g.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,6 (d, 1H), 8,3 (dd, 1H), 8,1 (d, 2H), 7,8 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,95 (q, 2H), 2,85 (q, 2H), 2,5 (s, 3H) ppm.

(C) N-Methyl-N-(5-aminobenzoxazol-2-ylmethyl)-4-aminophenethylamin

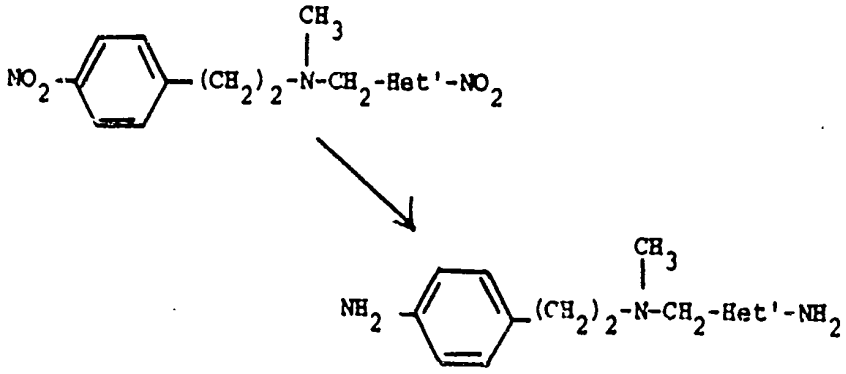


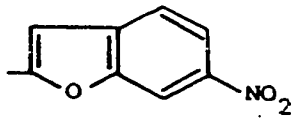
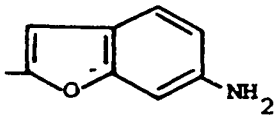
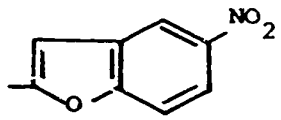
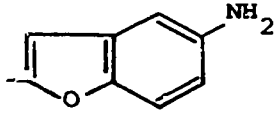
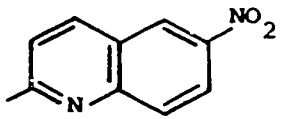
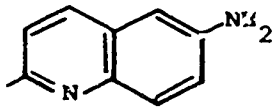
N-Methyl-N-(5-nitrobenzoxazol-2-ylmethyl)-4-nitrophenethylamin (0,78g, 2,2mMol) in Ethanol (50ml), das Raney-Nickel (0,1g) enthielt, wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre (344,7kPa) 18h gerührt; danach zeigte die Analyse durch Dünnschichtchromatographie, daß alles Ausgangsmaterial verbraucht war [Siliciumdioxid-Chromatographieplatten unter Verwendung von Methylenchlorid/Methanol (19:1) als Lösungsmittel]. Dann wurde die Reaktionsmischung filtriert und eingeengt und ergab ein Öl, das mit Toluol einer Azeotropbildung unterworfen und mit Ether zerrieben wurde. Der dekantierte Ether wurde eingeengt und ergab die Titelverbindung als Öl, das ohne weitere Reinigung direkt verwendet wurde; Ausbeute 0,45g.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,25 (d, 1H), 6,95 (dd, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,6 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 2,7 (s, 4H), 2,4 (s, 3H).

Herstellungen 2 bis 4

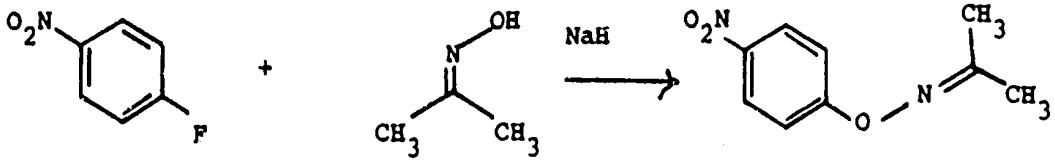
Die Verbindungen der Herstellungen 2 und 3 wurden ähnlich der Herstellung 1(C) durch Reduktion der entsprechenden Dinitroverbindungen (vgl. Herstellungen 6 und 5) unter Verwendung von H_2/Raney/Ni/Ethanol/344,7kPa/Raumtemperatur unter Anwendung von Reaktionszeiten von 4 bzw. 17h hergestellt. Die Verbindung von Herstellung 4 wurde ähnlich der Herstellung 1(C), jedoch unter Verwendung von H_2/Pd/C in Ethanol bei 206,8kPa für 3h hergestellt, wobei das relevante Dinitroausgangsmaterial Gegenstand von Herstellung 8 ist.



Herstellung Nr.	-Het'-NO_2	-Het'-NH_2	^{1}H-NMR
2			δ ($CDCl_3$) = 7,25 (d, 1H); 6,95 (d, 2H); 6,75 (s, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,6 (d, 2H); 6,4(s, 1H); 3,65 (s, 2H); 2,6 (m, 4H); 2,3 (s, 3H).
3			δ (DMSO/TFA) = 7,75 (d, 2H); 7,3 (m, 5H); 4,7 (d, 2H); 3,4 (q, 4H); 2,85 (s, 3H).
4			-

Herstellung 5

(A) 4-(Isopropylidenaminoxy)nitrobenzol

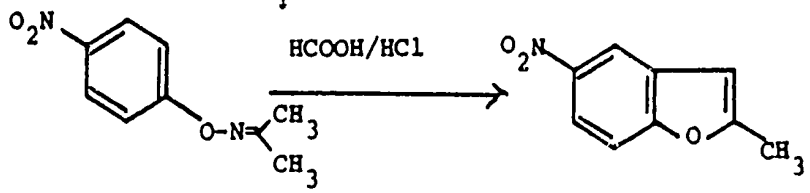


Eine Lösung aus Propanonoxim (30g, 0,4Mol) in trockenem Tetrahydrofuran (300ml) wurde langsam zu einer Suspension aus Natriumhydrid (10,8g, 0,45Mol) in trockenem Tetrahydrofuran (50ml) zugefügt. Nach beendeter Gasfreisetzung wurden Dimethylsulfoxid (100ml) und 4-Fluornitrobenzol (57,85g, 0,41 Mol) zugesetzt, und die Reaktionsmischung wurde 2h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung in Wasser gegossen und 3mal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingeengt und ergaben die Titelverbindung, die in Hexan granuliert und filtriert wurde; Ausbeute 67g. Eine Probe (7g) wurde aus Ethanol umkristallisiert; Ausbeute 5g; F. 104–106°C.

Analyse, %

gefunden	C55,6	H5,05	N14,35
berechnet für $C_9H_{10}N_2O_3$	C55,7	H5,2	N14,4

(B) 2-Methyl-5-nitrobenzofuran

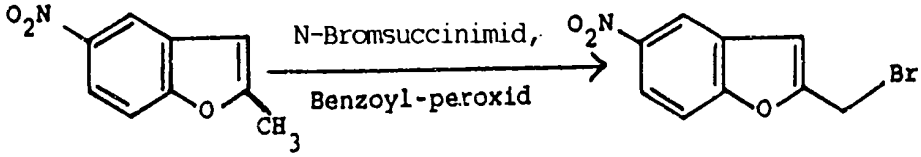


4-(Isopropylidenaminoxy)nitrobenzol (60g, 0,309Mol) wurde zu Eisessig (530ml), der gasförmigen Chlorwasserstoff (25g) enthielt, zugefügt, und die Mischung wurde 18h auf 100°C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand mit Cyclohexan einer Azeotropbildung unterworfen; dies ergab ein Öl, das mit Wasser verdünnt und 3mal mit Methylenchlorid extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit 10%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung und Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingeengt und ergaben die Titelverbindung; Ausbeute 46g. Eine Probe (5g) wurde aus Isopropanol umkristallisiert; Ausbeute 2,5g; F. 93–95°C.

Analyse, %

gefunden	C61,2	H4,1	N7,9
berechnet für $C_9H_7NO_3$	C61,0	H4,0	N7,9

(C) 2-Brommethyl-5-nitrobenzofuran

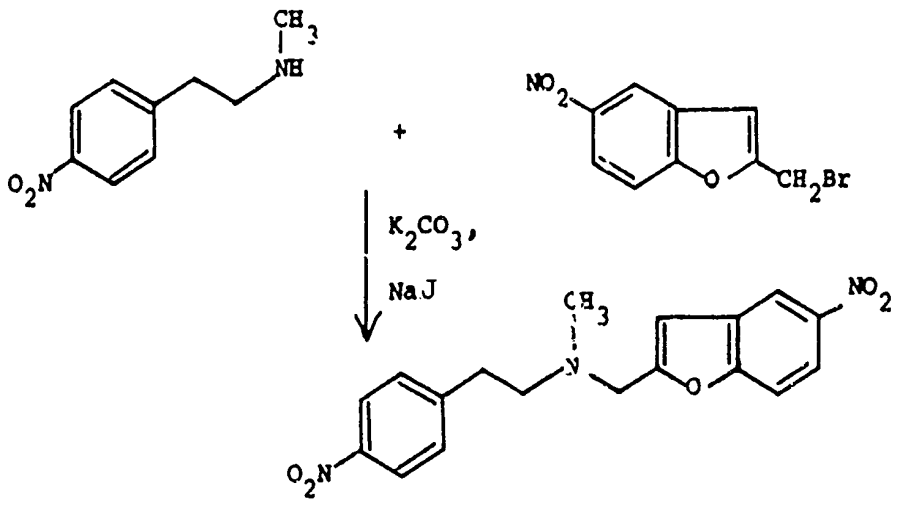


N-Bromsuccinimid (1,1g, 6,2mMol) wurde portionsweise zu einer Lösung aus 2-Methyl-5-nitrobenzofuran (1,0g, 5,6mMol) und Benzoylperoxid (50mg) in Tetrachlorkohlenstoff (50ml) zugefügt, und die Reaktionsmischung wurde in Gegenwart von hellem Licht 6h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt, filtriert und das Filtrat zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde aus Petrolether umkristallisiert und ergab die Titelverbindung; Ausbeute 0,75g; F. 95–98°C.

Analyse, %

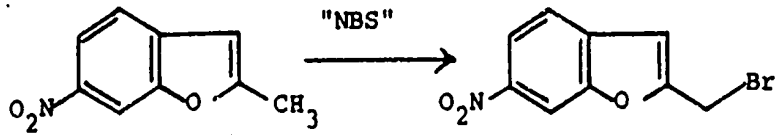
gefunden	C41,7	H2,4	N5,3
berechnet für $C_9H_6BrNO_3$	C42,2	H2,4	N5,5

(D) N-Methyl-N-(5-nitrobenzofur-2-ylmethyl)-4-nitrophenethylamin

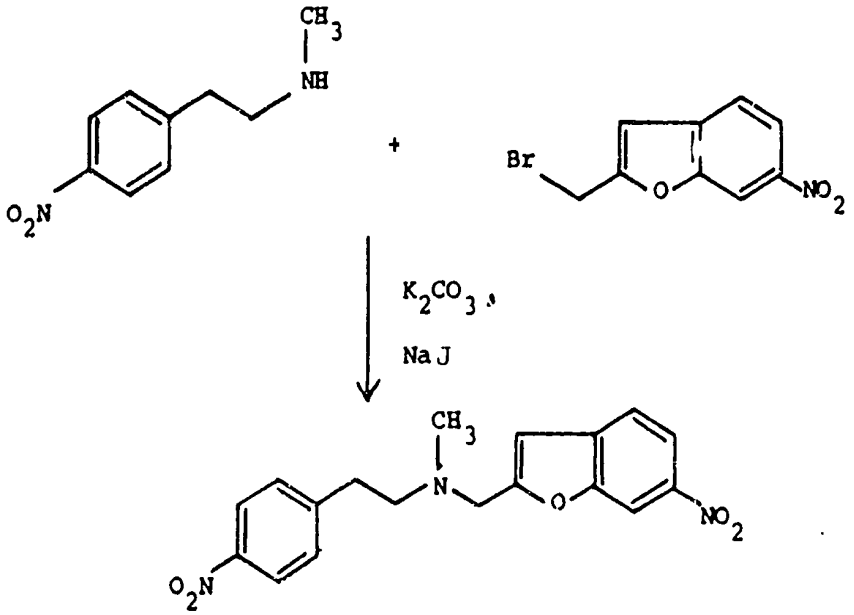


N-Methyl-4-nitrophenethylamin 60,41 g, 2,3 mMol), 2-Brommethyl-5-nitrobenzofuran (0,66 g, 2,6 mMol), Natriumjodid (0,39 g, 2,6 mMol) und Kaliumcarbonat (0,36 g, 2,6 mMol) wurden in Acetonitril (50 ml) 8 d auf Rückflußtemperatur erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft, Wasser wurde zugesetzt und die Mischung 3mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und eingeengt und ergaben einen halbfesten Stoff, der aus Isopropanol umkristallisiert wurde und die Titelverbindung ergab; Ausbeute 380 mg.
^{1}H-NMR (DMSO/TFA): δ 8,75 (s, 1H), 8,3 (, 1H), 8,2 (d, 2H), 7,9 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 4,75 (t, 2H), 3,2 (t, 2H), 2,9 (s, 2H), 2,5 (s, 3H).

Herstellung 6
(A) 2-Brommethyl-6-nitrobenzofuran



N-Bromsuccinimid („NBS") (1,11 g, 6,2 mMol) wurde zu einer Lösung aus 2-Methyl-6-nitrobenzofuran (1,00 g, 5,65 mMol) und Azobisisobutyronitril (20 mg) in Tetrachlorkohlenstoff zugefügt, und die Mischung wurde in Gegenwart von hellem Licht 1½ h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft, und der Rückstand wurde in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), zur Trockne eingeengt und durch Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Eluieren mit Methylenchlorid/Hexan (7:3) gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und eingeengt und ergaben die Titelverbindung; Ausbeute 1,43 g. Die ^{1}H-NMR-Daten zeigten deutlich, daß das Produkt 20% 2-Dibrommethyl-6-nitrobenzofuran enthielt; es wurde jedoch nicht als notwendig erachtet, dieses zu entfernen, und das Produkt wurde direkt ohne weitere Reinigung verwendet.
(B) N-Methyl-N-(6-nitrobenzoxazol-2-ylmethyl)-4-nitrophenethylamin



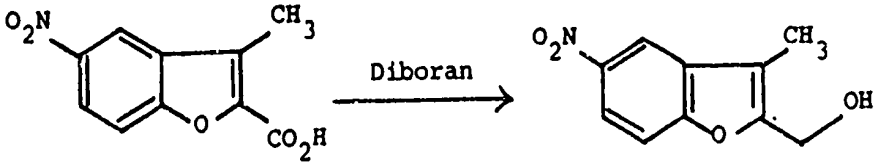
N-Methyl-4-nitrophenethylamin (0,84 g, 4,7 mMol), 2-Brommethyl-6-nitrobenzofuran (1,2 g, 4,7 mMol), Natriumjodid (0,7 g, 4,7 mMol) und Kaliumcarbonat (0,71 g, 5,2 mMol) wurden in Acetonitril 18 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde anschließend filtriert und das Filtrat zur Trockne eingeengt und durch Chromatographie an Siliciumdioxid unter Eluieren mit Methylenchlorid/Hexan (1:1), gefolgt von Methylenchlorid/Methanol (19:1), gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und eingeengt, und der Rückstand wurde mit entfärbender Tierkohle in Ethanol behandelt und ergab ein Öl, das sich beim Stehen verfestigte. Umkristallisation des Feststoffes aus Ethanol/Methylenchlorid ergab die Titelverbindung; Ausbeute 0,27 g; F. 69–69,5°C.
Analyse, %

gefunden	C 60,8	H 4,8	N 11,8
berechnet für $C_{18}H_{17}N_3O_5$	C 60,8	H 4,8	N 11,8

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,3 (s, 1H), 8,15 (dd, 1H), 8,1 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,8 (s, 2H), 2,95 (t, 3H), 2,75 (t, 3H), 2,4 (s, 3H).

Herstellung 7

(A) 2-Hydroxymethyl-3-methyl-5-nitrobenzofuran

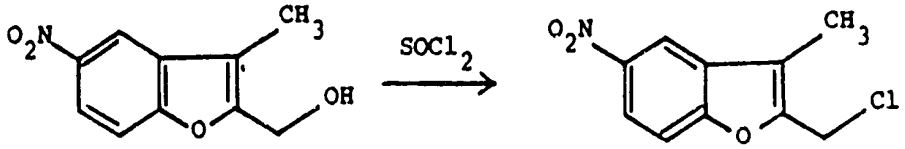


1 m Diboran in Tetrahydrofuran (18,0 ml, 18,0 mMol) wurde zu einer Suspension aus 3-Methyl-5-nitrobenzofuran-2-carbonsäure (1,1 g, 5 mMol) in Tetrahydrofuran bei 0°C zugetropft. Es wurde bei 0°C weitere 30 min und dann bei Raumtemperatur 18 h gerührt, dann wurde ein zweiter Anteil Diboran (5,0 ml) zugefügt und die Reaktionsmischung 2,5 h einer Ultraschallbehandlung unterworfen. Dann wurde Methanol vorsichtig zur Reaktionsmischung zugefügt und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgenommen, mit wäßrigem Natriumcarbonat gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$), das Lösungsmittel wurde durch Abdampfen unter Vakuum entfernt und durch Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Eluieren mit Methylenchlorid gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und eingeengt und ergaben die Titelverbindung; Ausbeute 0,96 g. Eine Probe wurde aus Ethylacetat umkristallisiert; F. 149–150°C.

Analyse, %

gefunden	C 57,9	H 4,2	N 6,7
berechnet für $C_{10}H_9NO_4$	C 58,0	H 4,4	N 6,8

(B) 2-Chlormethyl-3-methyl-5-nitrobenzofuran



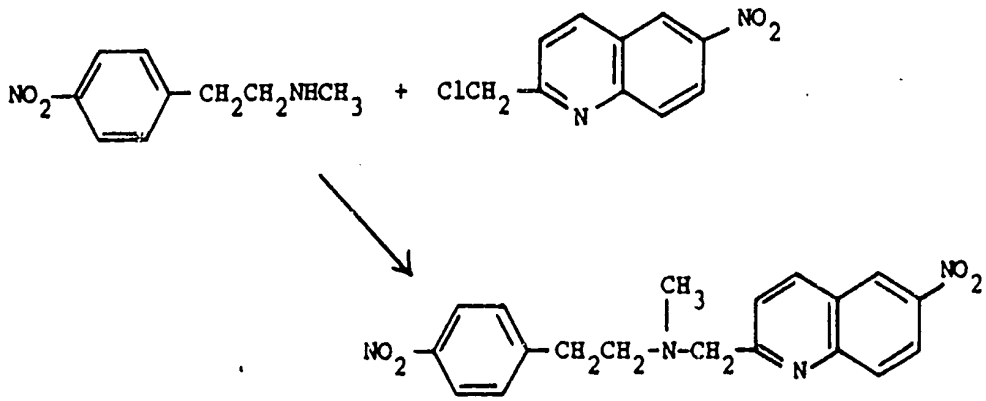
Thionylchlorid (1,48 g, 1,24 mMol) wurde zu einer Lösung aus 2-Hydroxymethyl-3-methyl-5-nitrobenzofuran (0,86 g, 4,15 mMol) in Methylenchlorid (10 ml) und Pyridin (2 Tropfen) zugetropft, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 24 h gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt, die organische Phase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase mit Methylenchlorid erneut extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit wäßrigem Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), und das Lösungsmittel wurde abgedampft, was die Titelverbindung zurückließ; 0,93 g. Ein Teil wurde aus Ethanol umkristallisiert; F. 141–142°C.

Analyse, %

gefunden	C 52,95	H 3,7	N 6,0
berechnet für $C_{10}H_8ClNO_3$	C 53,2	H 3 6	N 6,2

HERSTELLUNG 8

N-Methyl-N-(6-nitrochinol-2-ylmethyl)-4-nitrophenethylamin



N-Methyl-4-nitrophenethylamin (0,39 g, 2,15 mMol) und 2-Chlormethyl-6-nitrochinolin (0,40 g, 2,1 mMol) wurden in Ethanol (30 ml) 6 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit 2 m Salzsäure verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die wäßrige Schicht wurde mit wäßrigem Natriumcarbonat (auf *p*H ~ 12) basisch gemacht und 3mal mit Methylenchorid extrahiert. Diese letzgenannten organischen Extrakte wurden vereinigt, getrocknet ($MgSO_4$) und zu einem Öl eingeengt, das durch Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Eluieren mit methanolhaltigem (0% bis 1%Ö) Methylenchlorid gereinigt wurde. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und zu einem Feststoff eingeengt, der aus Ethanol umkristallisiert wurde und die Titelverbindung ergab; Ausbeute 0,21 g; F. 104–105°C.

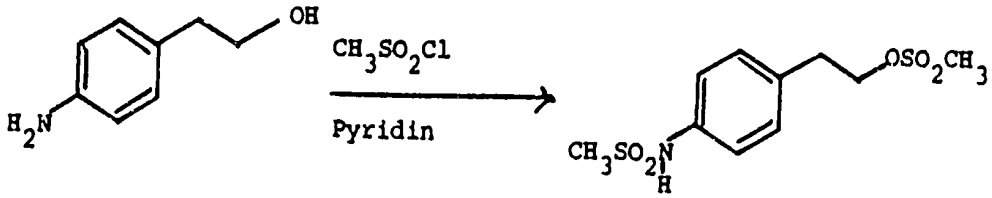
Analyse, %

gefunden	C 62,4	H 4,7	N 15,2
berechnet für $C_{19}H_{18}N_4O_4$	C 62,3	H 4,95	N 15,3

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,9 (d, 1 H), 8,5 (dd, 1 H), 8,3–8,1 (m, 3 H), 7,6 (d, 1 H), 7,35 (d, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,0 (t, 2 H), 2,8 (t, 2 H), 2,4 (s, 3 H).

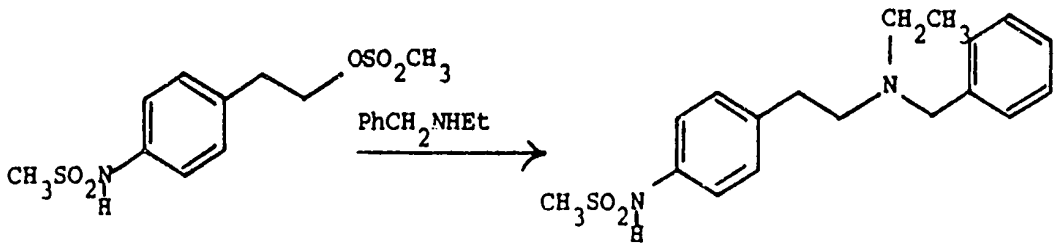
HERSTELLUNG 9

(A) (4-Methansulfonamidophenethylmesylat



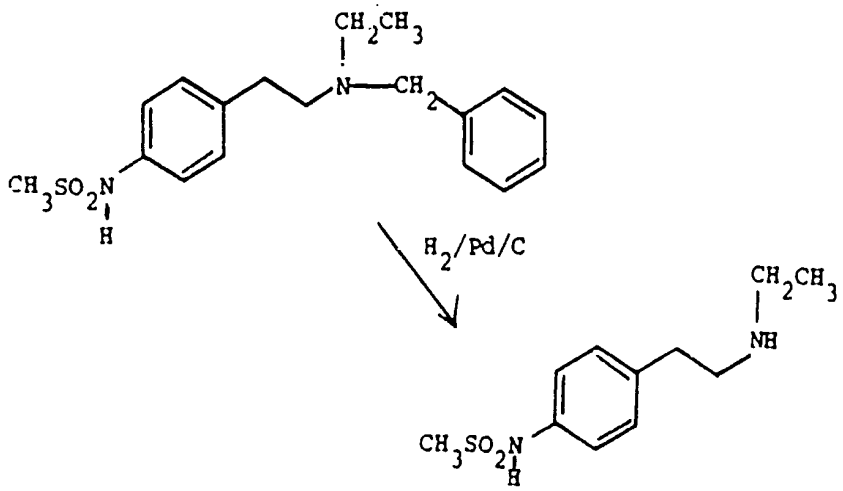
Methansulfonylchlorid (146,6g,1,28 Mol) wurde zu einer Lösung aus 4-Aminophenethylalkohol (82,3g, 0,6 Mol) in Pyridin (700 ml) zugetropft, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 18h gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung in Wasser (700 ml) gegossen und der Niederschlag abfiltriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Ethylacetat umkristalliert, was die Titelverbindung ergab; Ausbeute 31g; F. 134–136°C. Weitere 14,5g Produkt erhielt man durch Konzentrieren der Mutterlaugen unter Vakuum.

(B) N-Benzyl-N-ethyl-4-methansulfonamidophenethylamin



4-Methansulfonamidophenthylmesylat (10g, 34 mMol) und N-Ethylbenzylamin (10 ml, 67 mMol) wurden in Ethanol (80 ml) 3h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand wurde in 2m Salzsäure aufgenommen und zweimal mit Methylenchlorid gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Natriumcarbonat (auf *p*H ~ 12) basisch gemacht und mit Methylenchlorid extrahiert. Der letztgenannte organische Extrakt wurde getrocknet ($MgSO_4$) und zu einem Öl eingeengt, das sich bei Zerreiben mit Diisopropylether verfestigte. Der Feststoff wurde abfiltriert und verworfen und das Filtrat unter Vakuum zur Titelverbindung als Öl eingeengt; Ausbeute 4,4g.
^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ7,2 (s, 5H), 7,05 (s, 4H), 3,6 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,70 (s, 4H), 2,40 (q, 2H), 1,1 (t, 3H).

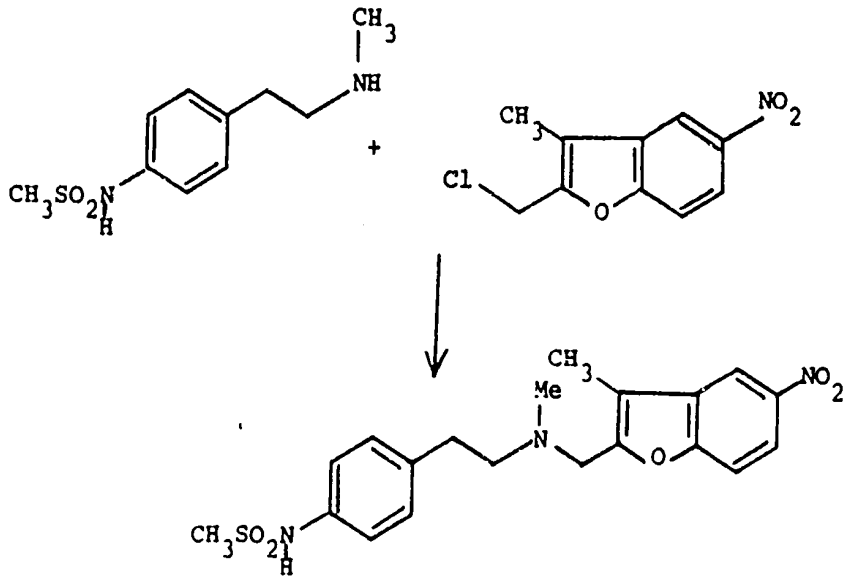
(C) N-Ethylen-4-methansulfonamidophenethylamin



N-Benzyl-N-ethyl-4-methansulfonamidophenethylamin (4,3g, 12,9 mMol) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre (344,7 kPa) in Ethanol (50 ml), das 10% Pd/C (0,5g) enthielt, 5h gerührt. Dann wurde die Mischung filtriert, eingeengt und der Rückstand mit Ether zurrieben und ergab die Titelverbindung; Ausbeute 2,6g; F. 125–128°C.
NMR ($CDCl_3$/DMSO): δ7,06 (s, 4H), 4,9 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,8 (s, 2H), 2,65 (q, 2H), 1,05 (t, 3H).

HERSTELLUNG 10

(A) N-Methyl-N-(3-methyl-5-nitrobenzofur-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidophenethylamin



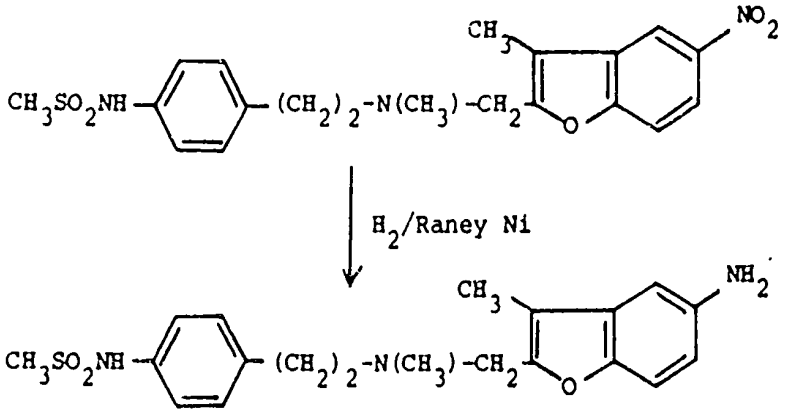
N-Methyl-4-methansulfonamidophenethylamin (1,66g, 7,3mMol) und 2-Chlormethyl-3-methyl-5-nitrobenzofuran (vgl. Herstellung 7B; 0,82g, 3,6mMol) wurden in Ethanol (20ml) 3h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Eluieren mit Methylenchlorid/Hexan (4:1), gefolgt von Methylenchlorid, das Methanol (0% bis 5%) enthielt, gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und eingeengt, und der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert und ergab die Titelverbindung; Ausbeute 1,52g; F. 124–124,5°C.

Analyse, %

gefunden	C57,7	H5,65	N10,0
berechnet für $C_{20}H_{23}N_3O_5S$	C57,5	H5,55	N10,1

^{1}H-NMR ($CDCl_3$); δ8,45 (d, 1H), 8,25 (dd,1H), 7,5 (d, 1H), 7,2 (q, 4H), 3,8 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,9 (t, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

(B) N-Methyl-N-(3-methyl-5-aminobenzofur-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidophenethylamin

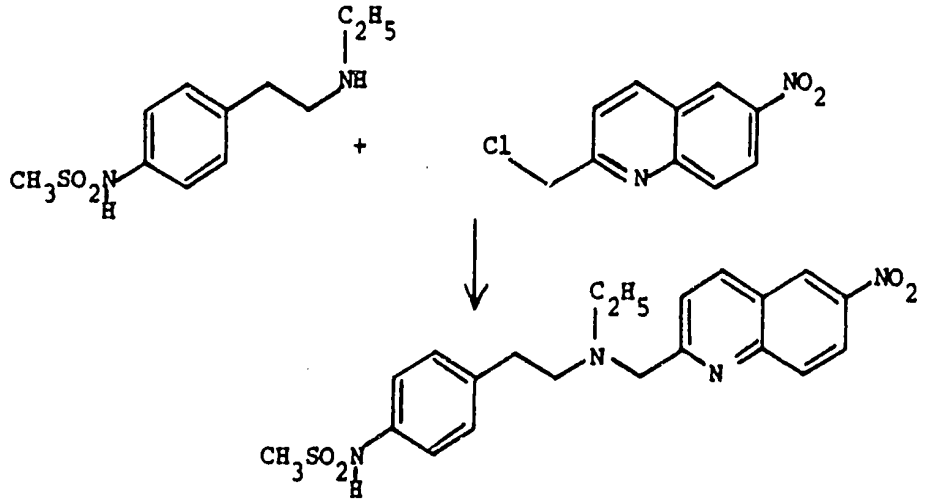


Die katalytische Hydrierung des Produktes von Teil (A) (0,7g) ähnlich zu Herstellung 1(C) mit einer Reaktionszeit von 4h ergab die Titelverbindung (0,65g).

^{1}H-NMR (CD_3OD): δ7,25 (m, 6H), 6,9 (d, 1H), 6,8 (dd, 1H), 3,8 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,9 (m, 2H); 2,7 (m, 2H) 2,4 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

HERSTELLUNG 11

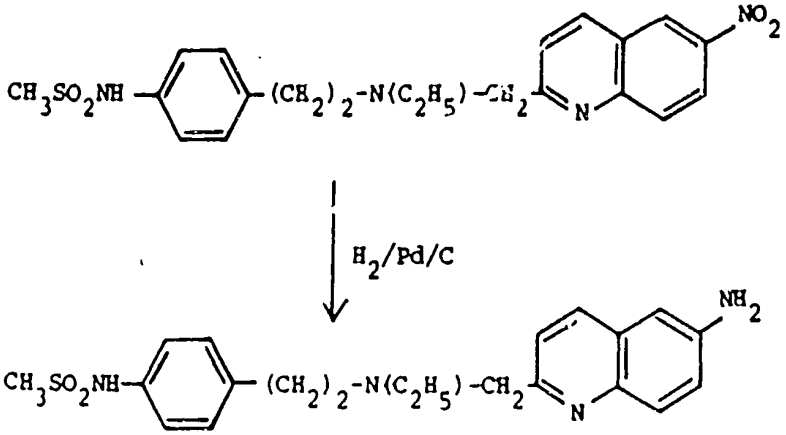
(A) N-Ethyl-N-(6-nitrochinol-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidophenethylamin



N-Ethyl-4-methansulfonamidophenethylamin (vgl. Herstellung 9 (C); 1,7 g, 7,0 mMol) und 2-Chlormethyl-6-6-nitrochinolin (0,78 g, 4,1 mMol) wurden in Ethanol (50 ml) 4 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit wäßrigen Natriumbicarbonat verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Schicht wurde getrocknet ($MgSO_4$), eingeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Eluieren mit Methylenchlorid gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und eingeengt und ergaben die Titelverbindung als Öl; Ausbeute 0,56 g.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,6 (d, 1 H), 8,3–8,0 (m, 2 H), 7,6 (d, 1 H), 7,1 (s, 1 H), 7,0 (s, 4 H), 3,9 (s, 2 H), 2,9 (s, 2 H), 2,7 (s, 2 H), 2,65 (q, 2 H), 1,05 (t, 3 H).

(B) N-Ethyl-N-(6-aminochinol-2-ylmethyl)-4-methansulfonamidophenethylamin

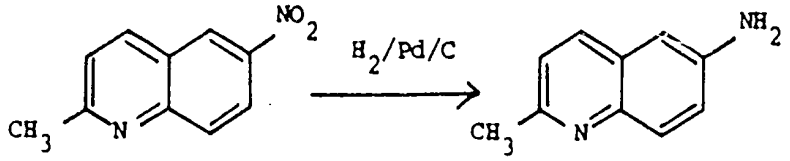


Das Produkt aus Teil (A) (0,55 g) wurde ähnlich zu Herstellung 1 (C), jedoch unter Verwendung von H_2 über 5 % Pd auf C in Ethylacetat bei 103,4 kPa für 3 h katalytisch hydriert und ergab die Titelverbindung (0,51 g).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,7 (d, 1 H), 7,5 (d, 1 H), 7,15 (d, 1 H), 6,9 (breites s, 5 H), 6,65 (d, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,6 (s, 4 H), 2,5 (q, 2 H), 0,95 (t, 3 H).

HERSTELLUNG 12

(A) 6-Amino-2-methylchinolin

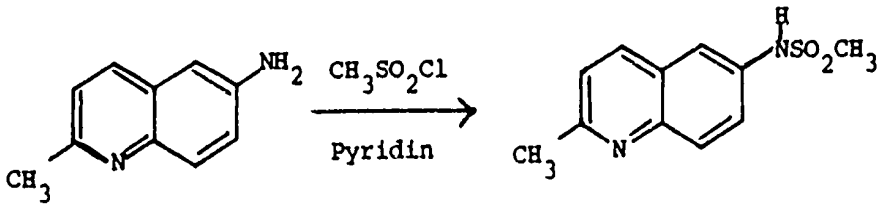


2-Methyl-6-nitrochinolin (18,8 g) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre von 206,8 kPa 2 h in einer 5 % Pd/C enthaltenden Ethanollösung gerührt. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat wurde unter Vakuum zu einem kleinen Volumen eingeengt, und der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, mit Ethanol und Ether gewaschen und zur Titelverbindung getrocknet; Ausbeute 13,2 g; F. 188–189°.

Analyse, %

gefunden	C 75,7	H 6,4	N 17,6
berechnet für $C_{10}H_{10}N_2$	C 75,9	H 6,4	N 17,7

(B) 6-Methansulfonamido-2-methylchinolin

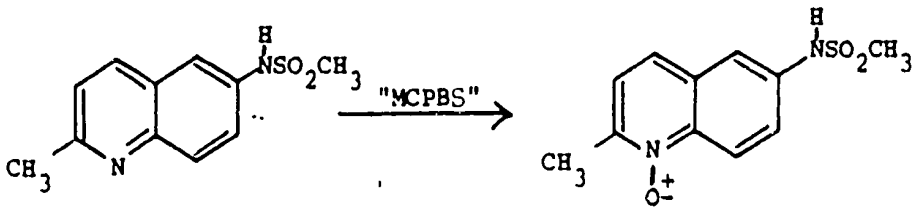


Methansulfonylchlorid (6,2 ml) wurde unter Rühren zu einer Lösung aus 6-Amino-2-methylchinolin (12,5 g) in Pyridin (100 ml), gekühlt auf 5°, zugetropft. Es wurde weitere 17 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde das Pyridin unter Vakuum abgedampft, der Rückstand wurde mit wäßrigem Natriumbicarbonat verdünnt und 3mal mit Methylenchorid extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und unter Vakuum zur Titelverbindung eingeengt; Ausbeute 13,0 g; F. 151–153°C.

Analyse, %

gefunden	C55,4	H5,2	N11,6
berechnet für $C_{11}H_{11}N_2O_2S$	C55,9	H5,1	N11,9

(C) 6-Methansulfonamido-2-methylchinolin-1-oxid

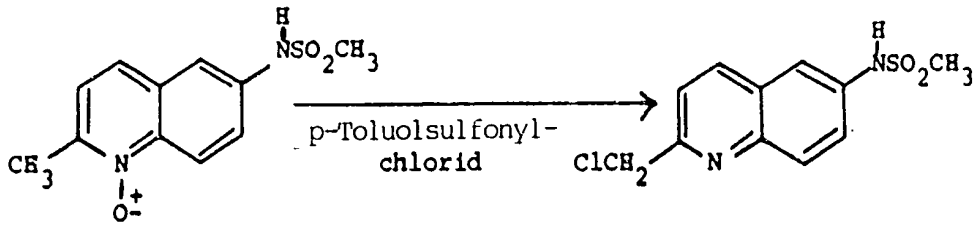


m-Chlorperbenzoesäure („MCPBS") (5,2 g) wurde portionsweise zu einer Lösung aus 6-Methansulfonamido-2-methylchinolin (6 g) in Methylenchlorid zugefügt, und es wurde 17 h weitergerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit wäßrigem Natriumcarbonat verdünnt und die organische Schicht abgetrennt. Die wäßrige Schicht wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit wäßrigem Natriumbicarbonat gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und unter Vakuum zu einem Feststoff eingeengt, der aus Ethanol umkristallisiert wurde und die Titelverbindung ergab; Ausbeute 1,6; F. 241–243°C.

Analyse, %

gefunden	C52,5	H4,95	N11,0
berechnet für $C_{11}H_{12}N_2O_3S$	C52,4	H4,8	N11,1.

(D) 2-Chlormethyl-6-methansulfonamidochinolin



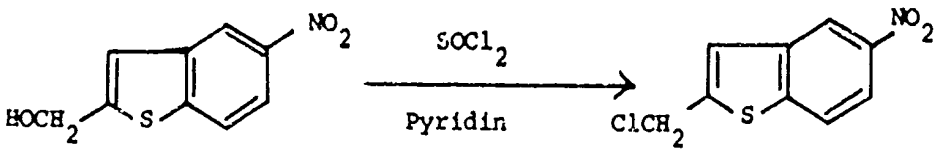
6-Methansulfonamido-2-methylchinolin-1-oxid (1,65 g) und p-Toluolsulfonylchlorid (1,72 g) wurden in 1,2-Dichlorethanlösung 1 h unter Rückfluß erhitzt, und dann wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur 17 h stehen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde zweimal mit wäßrigem Natriumcarbonat gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und unter Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an Siliciumdioxid unter Eluieren mit methanolhaltigem (0% bis 1%) Methylenchlorid gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und eingeengt und ergaben einen Gummi, der sich bei Zerreiben mit Ether verfestigte. Umkristallisation aus Toluol ergab die Titelverbindung; Ausbeute 0,75 g; F. 160–162°.

Analyse, %

gefunden	C49,3	H3,9	N10,1
berechnet für $C_{11}H_{11}N_2ClS$	C48,8	H4,1	N10,35

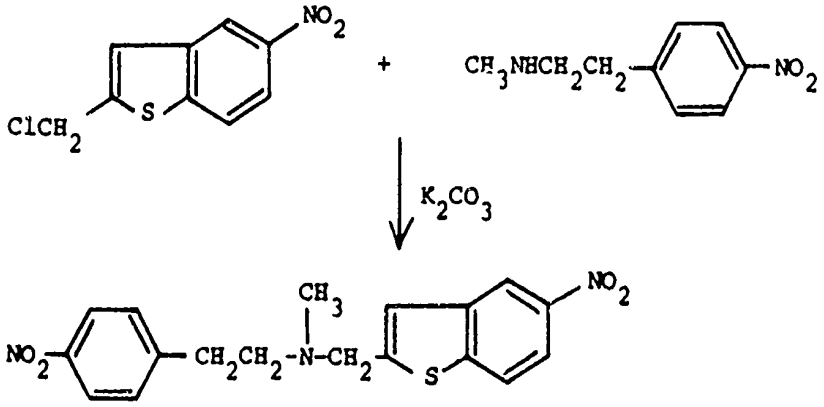
HERSTELLUNG 13

(A) 2-Chlormethyl-5-nitrobenzo/b/thiophen



Thionylchlorid (1,0ml) wurde unter Rühren zu einer Mischung aus 5-Nitrobenzo/b/thiophen-2-methanol (1,0g) und Pyridin (2 Tropfen) in Dichlormethan (10ml) zugetropft. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 4h gerührt und dann mit Wasser, gefolgt von wäßriger Natriumcarbonatlösung, gewaschen und anschließend getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand an Siliciumdioxidgel chromatographiert. Elution mit Dichlormethan ergab einen Feststoff, der aus Ethylacetat kristallisiert wurde und die Titelverbindung (0,73g); F. 110–112°C; ergab, die direkt in der nächsten Stufe verwendet wurde.

(B) N-Methyl-N-(5-nitro-2-benzo/b/thienylmethyl/-4-nitrophenethylamin

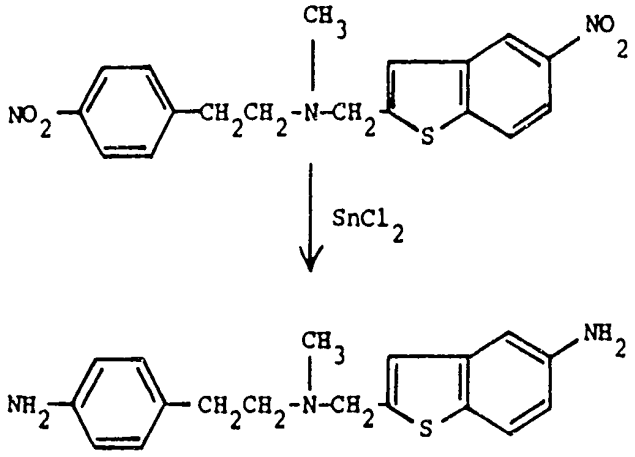


Eine Mischung aus dem Produkt aus Teil (A) oben (3,20g), N-Methyl-4-nitrophenethylamin (2,52g), wasserfreiem Kaliumcarbonat (4,0g) und Acetonitril (40ml) wurde unter Rühren 20h unter Rückfluß erhitzt und dann abgekühlt und filtriert. Der Rückstand wurde mit Acetronitril gewaschen, und das Filtrat und die Waschmaterialien wurden vereinigt und eingeengt und ergaben ein Öl, das an Siliciumdioxidgel chromatographiert wurde. Elution mit Dichlormethan ergab zuerst eine Verunreinigung, dann das reine Produkt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden eingeengt und ergaben die Titelverbindung (4,17g); F. 76–78°C (aus Isopropanol).

Analyse, %

gefunden	C57,8	H4,4	N11,1
berechnet für $C_{18}H_{17}N_3O_4S$	C58,2	H4,6	N11,3

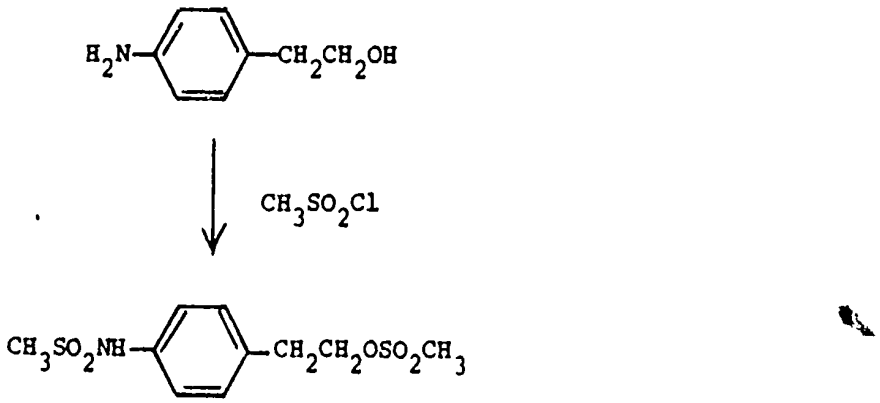
(C) N-Methyl-N-/5-amino-2-benzo/b/thienylmethyl/-4-aminophenethylamin



Eine Mischung aus dem Produkt von (B) oben (1,0g) und Zinn-II-chlorid-dihydrat (6,07g) in Ethanol (100ml) wurde 8h unter Rückfluß erhitzt und dann eingeengt. Ein Überschuß an 20%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung wurde zugefügt und die Mischung einige Male mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und eingeengt und ergaben ein Öl, das an Siliciumdioxidgel chromatographiert wurde. Elution mit Dichlormethan/Methanol (99:1) ergab eine Verunreinigung, die weitere Elution mit Dichlormethan/Methanol (98:2) ergab nach Sammeln und Einengen der entsprechenden Fraktionen das Produkt als Öl (0,30g), das unmittelbar im Verfahren von Beispiel 6 verwendet wurde.

HERSTELLUNG 14

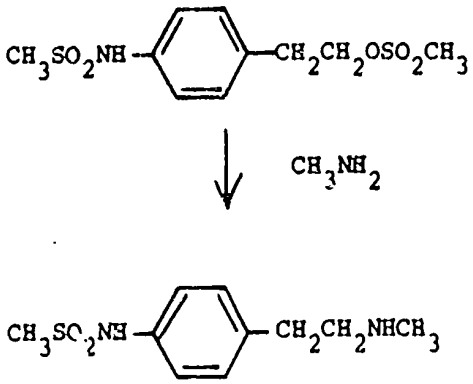
(A) 4-/2-(Methansulfonyloxy)ethyl/-methansulfonanilid



Methansulfonylchlorid (50 ml) wurde über 0,5 h unter Rühren zu einer Lösung aus 4-Aminophenethylalkohol (41,15 g) in Pyridin (350 ml) bei 0° zugetropft. Die Mischung wurde sich auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und über Nacht gerührt. Dann wurde die Mischung auf Wasser (700 ml) gegossen, aus dem ein orangefarbener Feststoff kristallisierte. Nach Filtration wurde der Feststoff in Methylenchlorid gelöst, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat erneut eingeengt. Kristallisation des erhaltenen Feststoffes aus Ethylacetat ergab die Titelverbindung; 45,4 g; F. 136–137°C.

Analyse, %			
gefunden	C40,6	H5,2	N4,9
berechnet für: $C_{10}H_{15}NO_5S_2$	C40,9	H5,15	N4,8

(B) 4-/2-(Methylamino)ethyl/methansulfonanilid



Zu einer Lösung aus 4-/2-(Methansulfonyloxy)ethyl/methansulfonanilid (10,3 g) in Ethanol (20 ml) wurde eine Lösung aus Methylamin in methyliertem Industriespiritus (30 ml einer 33%igen Lösung) zugefügt. Die Mischung wurde unter Rühren in einem Druckgefäß 17 h auf 85° erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die erhaltene Lösung zur Trockne eingeengt, der Rückstand wurde in Wasser gelöst und die erhaltene Lösung durch Zugabe von Natriumhydroxid (1,4 g) in Wasser (12 ml) basisch gemacht. Einengen ergab einen weißlichen Feststoff, der an Siliciumdioxid („Kieselgel 60" – Warenzeichen) unter Eluieren mit Methylenchlorid/Methanol (3:1) chromatographiert wurde. Sammeln und Einengen der geeigneten Fraktionen ergab einen weißlichen Feststoff (4,8 g), der aus Ethylacetat/Methanol kristallisiert wurde und die Titelverbindung ergab; 1,8 g; F. 133–135°C.

Analyse, %			
gefunden	C52,5	H7,1	N12,2
berechnet für $C_{10}H_{16}N_2O_2S$	C52,6	H7,1	N12,3