



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 259 189 A5

4(51) C 07 D 211/78  
C 07 D 211/60

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 293 839 4	(22)	25.08.86	(44)	17.08.88
(31)	3669/85-5	(32)	27.08.85	(33)	CH
	2586/86-3		26.06.86		

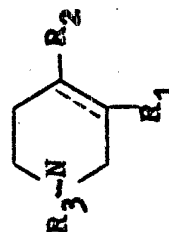
(71)	siehe (73)
(72)	von Sprecher, Georg, Dr.; Fröstl, Wolfgang, Dr.; Züst, Armin, Dr., CH
(73)	Ciba-Geigy AG, 4002 Basel, CH
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

## (54) Verfahren zur Herstellung neuer Hydropyridin-Derivate

(55) nootrope Wirkung, Anwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Gedächtnisstörungen

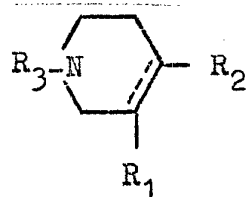
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Hydropyridin-Derivate. Erfindungsgemäß werden neue Hydropyridin-Derivate der Formel (I) hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: R<sub>1</sub> Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl, R<sub>2</sub> Wasserstoff, eine gegebenenfalls verätherte oder acylierte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls acylierte Aminogruppe und R<sub>3</sub> einen Rest der Formeln R – (Ia), R – alk<sub>1</sub> – (Ib) oder R' – alk<sub>2</sub> – (Ic) bedeutet, in der R einen unsubstituierten oder im Benzotail ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Niederalkyl und/oder Trifluormethyl und/oder in α-Stellung durch Niederalkyl substituierten, über ein gesättigtes C-Atom gebundenen Benzocycloalkenylrest mit insgesamt 8 bis 12 Ring-C-Atomen bzw. R' einen unsubstituierten oder im Benzotail ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Niederalkyl und/oder Trifluormethyl substituierten Benzocycloalkenylidenrest mit insgesamt 8 bis 12 Ring-C-Atomen bedeutet, und alk<sub>1</sub> Niederalkylen oder Niederalkyliden bzw. alk<sub>2</sub> Niederalkyl-ω-yliden bedeutet, wobei die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, daß eine Einfach- oder insbesondere Doppelbindung vorliegen kann. Formel (I)

(I)



## Patentansprüche:

## 1. Verfahren zur Herstellung neuer Hydropyridin-Derivate der Formel



(I),

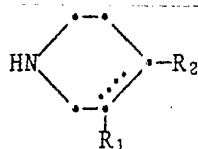
worin  $R_1$  Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl bedeutet,  $R_2$  Wasserstoff, eine gegebenenfalls verätherte oder acylierte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls acylierte Aminogruppe bedeutet und  $R_3$  einen Rest der Formeln R- (Ia), R-alk<sub>1</sub>- (Ib) oder R'-alk<sub>2</sub>- (Ic) bedeutet, in der R einen unsubstituierten oder im Benzotail ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Niederalkyl und/oder Trifluormethyl und/oder in  $\alpha$ -Stellung durch Niederalkyl substituierten, über ein gesättigtes C-Atom gebundenen Benzocycloalkenylrest mit insgesamt 8 bis 12 Ring-C-Atomen bzw. R' einen unsubstituierten oder im Benzotail ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Niederalkyl und/oder Trifluormethyl substituierten Benzocycloalkenylidenrest mit insgesamt 8 bis 12 Ring-C-Atomen bedeutet, und alk<sub>1</sub> Niederalkylen oder Niederalkyliden bzw. alk<sub>2</sub> Niederalkyl- $\omega$ -yliden bedeutet, wobei die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, daß eine Einfach- oder insbesondere Doppelbindung vorliegen kann, und ihrer Tautomeren und/oder Salze, **dadurch gekennzeichnet**, daß man

a) eine Verbindung der Formel



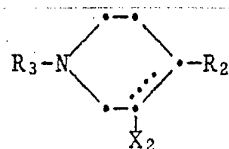
(IIa)

oder ein Salz davon, worin  $X_1$  Hydroxy oder reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, mit einer Verbindung der Formel



(IIb),

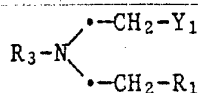
einem Tautomeren oder Salz davon umsetzt oder  
b) in einer Verbindung der Formel



(III),

einem Tautomeren oder Salz davon, worin  $X_2$  einen in  $R_1$  überführbaren Rest bedeutet,  $X_2$  in  $R_1$  überführt oder,

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R_2$  Hydroxy oder Amino bedeutet, und worin  $R_1$  insbesondere Niederalkoxycarbonyl bedeutet, ihren Tautomeren und/oder Salze, eine Verbindung der Formel

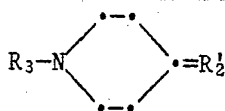


(IV)

worin  $Y_1$  eine Gruppe der Formel  $-CH=R'_2$ ,  $C(Y_2)-R'_2$  oder Cyano und  $R'_2$  Oxo oder Imino darstellt, wobei  $Y_2$  einen abspaltbaren Rest darstellt, oder ein Salz davon cyclisiert oder,

d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R_2$  Hydroxy oder Amino bedeutet und die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, daß eine Doppelbindung vorliegt, und worin  $R_1$

insbesondere Niederalkoxycarbonyl bedeutet, ihrer Tautomeren und/oder Salze, eine Verbindung der Formel



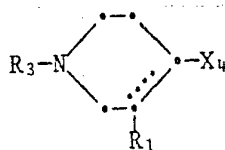
(Va)

oder ein Tautomeres oder Salz davon mit einer Verbindung der Formel



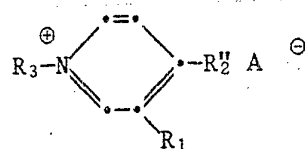
(Vb),

worin  $X_3$  Halogen oder Niederalkoxy bedeutet, oder einem Salz davon, umgesetzt oder, e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R_2$  von Wasserstoff verschieden ist, ihrer Tautomeren und/oder Salze, in einer Verbindung der Formel



(VI)

oder einem Salz davon, worin  $X_4$  einen in  $R_2$  überführbaren Rest bedeutet,  $X_4$  in  $R_2$  überführt oder, f) insbesondere zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R_2$  Wasserstoff bedeutet, ihrer Tautomeren und/oder Salze, eine Verbindung der Formel



(VII),

worin  $A^\ominus$  für das Anion einer Säure steht, und  $R_2'$  Wasserstoff, ferner veräthertes, verestertes oder geschütztes Hydroxy oder acyliertes oder geschütztes Amino bedeutet, die überschüssigen Doppelbindungen zu Einfachbindungen reduziert und eine gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppe abspaltet und jeweils gewünschtenfalls eine verfahrensgemäß oder auf andere Weise erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäß erhältliches Isomerengemisch in die Komponenten auftrennt, ein verfahrensgemäß erhältliches Enantiomeren- bzw. Diastereomerengemisch in die Enantiomeren bzw. Diastereomeren aufspaltet, eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung in ein Salz überführt und/oder ein verfahrensgemäß erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz umwandelt.

- Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin  $R_3$  eine Gruppe Ia oder Ib, R einen unsubstituierten oder im Benzotail ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Niederalkyl und/oder Trifluormethyl und/oder in  $\alpha$ -Stellung durch Niederalkyl substituierten Benzocyclobuten-1-ylrest bedeutet,  $R_1$  Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl bedeutet,  $R_2$  Wasserstoff, eine gegebenenfalls verätherte oder acylierte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls acylierte Aminogruppe bedeutet und  $alk_1$  Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet, oder ihre Tautomeren und/oder Salze herstellt.
- Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin R bzw.  $R'$  einen unsubstituierten oder im Benzotail ein- oder mehrfach, z. B. zwei- oder dreifach, durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy und/oder Halogen und/oder in  $\alpha$ -Stellung durch Niederalkyl substituierten Benzocyclobuten-1-ylrest, Benzocyclobuten-1-ylidenrest, Indan-1-yl- oder Indan-2-ylrest oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthyl-1-yl- oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-2-ylrest bedeutet,  $R_1$  Carboxy, Niederalkoxycarbonyl oder Carbamoyl bedeutet,  $R_2$  Wasserstoff, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Niederalkansulfonyloxy, gegebenenfalls ein Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenylniederalkoxy oder Amino bedeutet,  $alk_1$  jeweils Niederalkylen oder Niederalkyliden, das die beiden Ringsysteme durch 1 bzw. 2 bis und mit 3C-Atome verbinden, bedeutet bzw.  $alk_2$  Niederalkyl- $\omega$ -yliden, das die beiden Ringsysteme durch 2 oder 3C-Atome verbindet, darstellt, oder ihre Tautomeren und/oder Salze herstellt.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin  $R_3$  eine Gruppe der Formel Ib darstellt, R einen unsubstituierten oder im Benzoteil ein- oder mehrfach, z. B. zwei- oder dreifach, durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy und/oder Halogen und/oder in 1-Stellung durch Niederalkyl substituierten Benzocyclobuten-1-ylrest bedeutet,  $R_1$  Carboxy, Niederalkoxycarbonyl oder Carbamoyl bedeutet,  $R_2$  Wasserstoff, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenoyloxy oder Amino bedeutet,  $alk_1$  Niederalkylen oder Niederalkyliden, das die beiden Ringsysteme durch 1 bzw. 2 bis und mit 3 C-Atome verbinden, oder ihre Tautomeren und/oder Salze herstellt.
5. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin  $R_3$  eine Gruppe Ia oder Ib darstellt, R einen unsubstituierten oder im Benzoteil durch Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35 monosubstituierten oder durch Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen oder durch Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen sowie Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen disubstituierten Benzocyclobuten-1-yl-rest, Indan-1-ylrest oder in zweiter Linie Indan-2-ylrest oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-1-ylrest bedeutet,  $R_1$  Niederalkoxycarbonyl, insbesondere mit 2 bis und mit 5 C-Atomen, oder Carbamoyl bedeutet,  $R_2$  Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet,  $alk_1$  für Niederalkylen, welches die Ringsysteme durch 1 bis und mit 3 C-Atome überbrückt, insbesondere mit bis und mit 3 C-Atomen steht, und die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, daß eine Einfach- oder insbesondere Doppelbindung vorliegen kann oder ihre Tautomeren und/oder Salze herstellt.
6. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin  $R_3$  eine Gruppe der Formel Ib darstellt, einen unsubstituierten oder im Benzoteil durch Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen substituierten Benzocyclobuten-1-ylrest bedeutet,  $R_1$  Niederalkoxycarbonyl, insbesondere mit 2 bis und mit 5 C-Atomen, oder Carbamoyl bedeutet,  $R_2$  Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet,  $alk_1$  für Niederalkylen, welches die Ringsysteme durch 1 bis und mit 3 C-Atome überbrückt, insbesondere mit bis und mit 3 C-Atomen steht und die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, daß eine Einfach- oder insbesondere Doppelbindung vorliegen kann oder ihre Tautomeren und/oder Salze herstellt.
7. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man Verbindungen der Formel I, worin  $R_3$  eine Gruppe der Formel Ib darstellt, R einen unsubstituierten oder im Benzoteil, insbesondere in 5-Stellung, durch Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen monosubstituierten Benzocyclobuten-1-ylrest bedeutet,  $R_1$  Niederalkoxycarbonyl mit 2 bis und mit 5 C-Atomen bedeutet,  $R_2$  Hydroxy bedeutet,  $alk_1$  Methylen oder Äthylen bedeutet und die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, daß eine Einfach- oder insbesondere Doppelbindung vorliegen kann, oder ihre Tautomeren und/oder Salze herstellt.
8. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester bzw. 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
9. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester bzw. 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.
10. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man cis-4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
11. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man trans-4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
12. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
13. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-[2-(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester bzw. 1-[2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
14. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man cis-4-Hydroxy-1-[2-(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.

15. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man trans-4-Hydroxy-1-[2-(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
16. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-[2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
17. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-[2-(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester bzw. 1-[2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.
18. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Amino-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester bzw. 1-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-imino-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
19. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-[2-(Indan-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.
20. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-[(6-Methoxyindan-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.
21. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-[(6-methoxyindan-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester bzw. 1-[(6-Methoxyindan-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.
22. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-[(6-methoxyindan-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäureäthylester bzw. 1-[(6-Methoxyindan-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
23. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-[2-(6-methoxyindan-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester bzw. 1-[2-(6-Methoxyindan-1-yl)äthyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
24. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-(6-methoxyindan-1-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäureäthylester bzw. 1-(6-Methoxyindan-1-yl)-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
25. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-[(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester bzw. 1-[(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
26. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man cis-4-Hydroxy-1-[(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
27. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man trans-4-Hydroxy-1-[(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
28. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-[(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
29. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-[(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester bzw. 1-[(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.
30. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-[(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.
31. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester bzw. 1-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.
32. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man cis-4-Hydroxy-1-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)-piperidin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.
33. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man trans-4-Hydroxy-1-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)-piperidin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.

34. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon.
35. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-[2-(6-Methoxyindan-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.
36. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man cis-4-Acetoxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
37. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man trans-4-Acetoxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
38. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man cis-4-Benzoyloxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
39. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man trans-4-Benzoyloxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
40. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-[(5-hydroxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester bzw. 1-[(5-Hydroxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
41. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-[(benzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäureäthylester-3-carbonsäureäthylester bzw. 1-[(Benzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
42. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-[(5-methoxy-1-methyl-benzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäureäthylester bzw. 1-[(5-Methoxy-1-methyl-benzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
43. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man cis-4-Hydroxy-1-[(benzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
44. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-(benzocyclobuten-1-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäureäthylester- bzw. 1-(Benzocyclobuten-1-yl)-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
45. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man cis-4-Acetyloxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
46. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-[(Benzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
47. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man trans-1-[(Benzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-methansulfonyloxy-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
48. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureamid oder ein Salz davon herstellt.
49. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-[(5-chlorbenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester bzw. 1-[(5-Chlorbenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
50. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-[(4-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester bzw. 1-[(4-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
51. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-(5-methoxy-3-methyl-benzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester bzw. 1-[(5-Methoxy-3-methyl-benzocyclobuten-1-yl)]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
52. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-[2-(5-methoxybenzocyclobuten-1-yliden)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester

bzw. 1-[2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yliden)äthyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.

53. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 4-Hydroxy-1-[(6-methoxyindan-2-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäureäthylester bzw. 1-[(6-Methoxyindan-2-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
54. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-[(6-Methoxyindan-2-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.
55. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-(6-Methoxyindan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.
56. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-(6-Methoxyindan-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.
57. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]piperidin-3-carbonsäureäthylester oder ein Salz davon herstellt.
58. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]piperidin-3-carbonsäure oder ein Salz davon herstellt.

#### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Hydropyridin-Derivate mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit nootroper und gedächtnisverbessernder Wirkung.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Gedächtnisstörungen.

#### Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Es sind keine Angaben darüber bekannt, welche Verbindungen bisher für die Behandlung von Gedächtnisstörungen angewandt wurden.

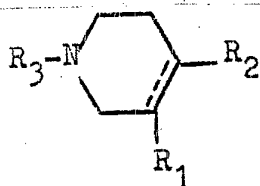
#### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit nootroper Wirkung, die zur Behandlung von Gedächtnisstörungen angewandt werden können.

#### Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue Hydropyridin-Derivate der Formel



(I),

hergestellt, worin  $R_1$  Carboxy, Niederalcoxycarbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl bedeutet,  $R_2$  Wasserstoff, eine gegebenenfalls verätherte oder acylierte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls acylierte Aminogruppe bedeutet und  $R_3$  einen Rest der Formeln R- (Ia), R-alk<sub>1</sub>- (Ib) oder R'=alk<sub>2</sub>- (Ic) bedeutet, in der R einen unsubstituierten oder im Benzotail ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Niederalkyl und/oder Trifluormethyl und/oder in  $\alpha$ -Stellung durch Dieseralkyl substituierten, über ein gesättigtes C-Atom gebundenen Benzocycloalkenylrest mit insgesamt 8 bis 12 Ring-C-Atomen bzw. R' einen unsubstituierten oder im Benzotail ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Niederalkyl und/oder Trifluormethyl substituierten Benzocycloalkenylidenrest mit insgesamt 8 bis 12 Ring-C-Atomen bedeutet, und alk<sub>1</sub> Niederalkylen oder Niederalkyliden bzw. alk<sub>2</sub> Niederalky- $\omega$ -yliden bedeutet, wobei die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, daß eine Einfach- oder insbesondere Doppelbindung vorliegen kann, und ihre Tautomeren und/oder Salze; außerdem betrifft die Erfindung beispielsweise die Verwendung dieser Verbindungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen, enthaltend eine entsprechende Verbindung der Formel I oder ein Tautomeres und/oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

Der Rest R bzw. R' kann einen oder mehrere, z. B. einen oder zwei oder drei gleiche oder verschiedene der genannten Substituenten aufweisen.

Reste R gemäß der vorstehenden Definition sind beispielsweise Benzocyclobutenylreste, z. B. Benzocyclobuten-1-yl, Indanylreste, z. B. Indan-1-yl oder in zweiter Linie Indan-2-ylreste, oder 1,2,3,4-Tetrahydronaphthylreste, z. B. 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-1-yl oder in zweiter Linie 1,2,3,4-Tetrahydronaphth-2-yl.

Reste R' gemäß der vorstehenden Definition sind beispielsweise Benzocyclobutenylidenreste, z. B. Benzocyclobuten-1-yliden.

Die Erfindung betrifft beispielsweise ein Verfahren zur Herstellung neuer Hydropyridin-Derivate der Formel I, worin  $R_3$  eine Gruppe Ia oder Ib, R einen unsubstituierten oder im Benzotail ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Niederalkoxy,

Niederalkanoyloxy, Halogen, Niederalkyl und/oder Trifluormethyl und/oder in  $\alpha$ -Stellung durch Niederalkyl substituierten Benzocyclobuten-1-ylrest bedeutet,  $R_1$  Carboxy; Niederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkylcarbamoyl oder N,N-Diniederalkylcarbamoyl bedeutet,  $R_2$  Wasserstoff, eine gegebenenfalls verätherte oder acylierte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls acylierte Aminogruppe bedeutet und alk<sub>1</sub> Niederalkylen oder Niederalkylden bedeutet, ihrer Tautomeren und Salze, die Verwendung dieser Verbindungen und pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend eine entsprechende Verbindung der Formel I oder ein Tautomeres davon und/oder pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

Veräthertes Hydroxy  $R_2$  ist beispielsweise Niederalkoxy oder gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxy.

Acyl in acyliertem Hydroxy bzw. Amino  $R_2$  ist beispielsweise von einer organischen Carbon- oder Sulfonsäure oder einem Halbestern der Kohlensäure abgeleitetes Acyl.

Von organischen Carbonsäuren abgeleitetes Acyl ist beispielsweise der Rest einer aliphatischen oder monocyclisch-aromatischen Carbonsäure, wie Niederalkanoyl oder gegebenenfalls substituiertes Benzoyl, ferner Pyridoyl.

Von organischen Sulfonsäuren abgeleitetes Acyl ist beispielsweise Niederalkansulfonyl.

In von Halbestern der Kohlensäure abgeleitetem Acyl ist die zweite Hydroxygruppe beispielsweise mit einem aliphatischen oder aryl-, wie phenylaliphatischen Alkohol verestert. Als von Halbestern der Kohlensäure abgeleitete Acylgruppen seien beispielsweise Niederalkoxy-carbonyl und gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxy-carbonyl genannt.

Tautomere Formen von Verbindungen der Formel I existieren z. B. dann, wenn  $R_2$  Hydroxy oder Amino bedeutet und die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, daß eine Doppelbindung vorliegt. Das heißt, die Enole bzw. Enamine der Formel I stehen im Gleichgewicht mit den entsprechenden Keto- bzw. Ketimin-Tautomeren der Formel



worin  $R_2$  Oxo oder Imino bedeutet. Vertreter beider tautomerer Formen können isoliert werden.

Die erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen können ferner in Form von Stereoisomeren vorliegen. Da die Verbindungen der Formel I mindestens ein chirales C-Atom aufweisen (z. B. das  $\alpha$ -C-Atom des Restes  $R$  bzw.  $R'$ , sofern dieses durch Niederalkyl substituiert ist, oder das C-Atom 3 eines 4-unsubstituierten Piperidinrestes), können sie z. B. als reine Enantiomere oder Enantiomergemische, wie Racemate, und, sofern noch mindestens ein weiteres chirales Zentrum vorhanden ist (z. B. das C-Atom 4 eines 4-substituierten Piperidinrestes), als Diastereomere oder Diastereomergemische vorliegen. So können, z. B. im Hinblick auf  $R_1$  und  $R_2$  ebenfalls geometrische Isomere, wie cis-, d. h. 3S, 4S- und 3R, 4R-, und trans-, d. h. 3S, 4R- und 3R, 4S-Isomere, gebildet werden, falls  $R_2$  von Wasserstoff verschieden ist.

Salze von Verbindungen der Formel I bzw. deren Tautomeren sind insbesondere entsprechende Säureadditionssalze, vorzugsweise pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze. Diese werden beispielsweise mit starken anorganischen Säuren, wie Mineralsäuren, z. B. Schwefelsäure, einer Phosphorsäure oder einer Halogenwasserstoffsäure, mit starken organischen Carbonsäuren, wie Niederalkancarbonsäuren, z. B. Essigsäure, wie gegebenenfalls ungesättigten Dicarbonsäuren, z. B. Malon-, Malein- oder Fumarsäure, oder wie Hydroxycarbonsäuren, z. B. Wein- oder Zitronensäure, oder mit Sulfonsäuren, wie Niederalkan- oder gegebenenfalls substituierten Benzolsulfonsäuren, z. B. Methan- oder p-Toluolsulfonsäure, gebildet. Bedeutet  $R_1$  beispielsweise Carboxy, können entsprechende Verbindungen Salze mit Basen bilden. Geeignete Salze mit Basen sind beispielsweise entsprechende Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, z. B. Natrium-, Kalium- oder Magnesiumsalze, pharmazeutisch verwendbare Übergangsmetallsalze, wie Zink- oder Kupfersalze, oder Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen, wie cyclische Amine, wie Mono-, Di- bzw. Triniederalkylamine, wie Hydroxyniederalkylamine, z. B. Mono-, Di- bzw. Trihydroxyniederalkylamine, Hydroxyniederalkyl-niederalkyl-amine oder Polyhydroxyniederalkylamine. Cyclische Amine sind z. B. Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin oder Pyrrolidin. Als Mononiederalkylamine kommen beispielsweise Äthyl- oder t-Butylamin, als Diniederalkylamin beispielsweise Diäthyl- oder Diisopropylamin, als Triniederalkylamine beispielsweise Trimethyl- oder Triäthylamin in Betracht. Entsprechende Hydroxyniederalkylamine sind z. B. Mono-, Di- bzw. Triäthanolamin, und Hydroxyniederalkyl-niederalkyl-amine sind z. B. N,N-Dimethylamino- oder N,N-Diäthylaminoäthanol, als Polyhydroxyniederalkylamin kommt z. B. Glucosamin in Frage.

Umfaßt sind ferner für pharmazeutische Verwendungen ungeeignete Salze, da diese beispielsweise für die Isolierung bzw. Reinigung freier erfindungsgemäßer Verbindungen sowie deren pharmazeutisch verwendbarer Salze verwendet werden können.

Vor- und nachstehend sind unter mit „Nieder“ bezeichneten Resten oder Verbindungen, sofern nicht abweichend definiert, insbesondere solche zu verstehen, die bis und mit 7, vor allem bis und mit 4 Kohlenstoffatome (C-Atome) enthalten.

Niederalkoxy ist z. B. Methoxy, Aethoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy und tert-Butyloxy.

Niederalkyl ist z. B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl oder tert-Butyl und umfaßt ferner entsprechende Pentyl-, Hexyl- und Heptylreste.

Niederalkylen alk<sub>1</sub> überbrückt die beiden Ringsysteme in erster Linie durch 1 bis und mit 3 C-Atome und weist insbesondere 1 bis und mit 4, vor allem 2 bis und mit 3, C-Atome auf und ist z. B. geradkettig, wie Methylen, Äthylen oder 1,3-Propylen, oder verzweigt, wie 1,2-Propylen, 1,2- oder 1,3-(2-Methyl)propylen oder 1,2- oder 1,3-Butylen.

Niederalkylden alk<sub>1</sub> überbrückt die beiden Ringsysteme durch 1 C-Atom und weist insbesondere 1 bis und mit 4, vor allem 1 bis und mit 4, C-Atome auf und ist z. B. Methylen, Äthyliden, 1,1- oder 2,2-Propyliden oder 1,1- oder 2,2-Butyliden.

Niederalkyl- $\omega$ -yliden alk<sub>2</sub> überbrückt die beiden Ringsysteme in erster Linie durch 2 bis und mit 3 C-Atome und weist insbesondere 2 bis und mit 4, vor allem 2 bis und mit 4, C-Atome auf und ist z. B. Äthyl-2-yliden oder Propyl-3-yliden.

Niederalkanoyl ist z. B. Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl oder Pivaloyl.

Niederalkansulfonyl ist z. B. Methan- oder Äthansulfonyl, Phenylniederalkoxy ist beispielsweise gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes  $\alpha$ -Phenylniederalkoxy mit bis und mit 4 Alkyl-C-Atomen, insbesondere Benzyloxy.

Halogen ist insbesondere Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor und Brom, und umfaßt ferner Iod.

Die Verbindungen der Formel I, ihre Tautomeren und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze weisen beispielsweise wertvolle pharmakologische, insbesondere nootrope Eigenschaften auf. So bewirken sie z. B. im Two-Compartment Passive Avoidance Testmodell nach Mondadori und Classen, Acta Neurol. Scand. 69, Suppl. 99, S. 125-129 (1984) in Dosismengen ab etwa 0,1 mg/kg i. p. sowie p. o. bei der Maus eine Reduktion der amnesischen Wirkung eines zerebralen Elektroschocks.



Ebenso besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine beträchtliche gedächtnisverbessernde Wirkung, die im Step-down Passive Avoidance Test nach Mondadori und Wasser, Psychopharmacol. 63, S. 297-300 (1979) ab einer Dosis von etwa 0,1 mg/kg i. p. sowie p. o. an der Maus festzustellen ist.

Entsprechend können Verbindungen der Formel I bzw. deren Tautomere und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze als Pharmazeutika, z. B. Nootropika, beispielsweise zur therapeutischen und prophylaktischen Behandlung von Gedächtnisstörungen, verwendet werden. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Verbindungen der Formel I, ihrer Tautomere und ihrer pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere von Nootropika, zur Behandlung von Gedächtnisstörungen. Dabei kann auch die gewerbsmäßige Herrichtung der Wirksubstanzen eingeschlossen sein.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R bzw. R' einen unsubstituierten oder im Benzotail ein- oder mehrfach, z. B. zwei- oder dreifach, durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy und/oder Halogen und/oder in  $\alpha$ -Stellung durch Niederalkyl substituierten Benzocyclobuten-1-ylrest, Benzocyclobuten-1-ylidenrest, Indan-1-yl- oder Indan-2-ylrest oder 1, 2, 3, 4-Tetrahydronaphthyl-1-yl- oder 1, 2, 3, 4-Tetrahydronaphth-2-ylrest bedeutet, R<sub>1</sub> Carboxy, Niederalkoxycarbonyl oder Carbamoyl bedeutet, R<sub>2</sub> Wasserstoff, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Niederalkansulfonyloxy, gegebenenfalls ein Phenylteil durch Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiertes Phenylniederalkoxy oder Amino bedeutet, alk<sub>1</sub> jeweils Niederalkylen oder Niederalkyliden, das die beiden Ringsysteme durch 1 bzw. 2 bis und mit 3 C-Atome verbinden, bedeutet bzw. alk<sub>2</sub> Niederalkyl- $\omega$ -yliden, das die beiden Ringsysteme durch 2 oder 3 C-Atome verbindet, darstellt, und ihrer Tautomere und/oder Salze.

Die Erfindung betrifft insbesondere beispielsweise die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sub>3</sub> eine Gruppe der Formel Ib darstellt, R einen unsubstituierten oder im Benzotail ein- oder mehrfach, z. B. zwei- oder dreifach, durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy und/oder Halogen und/oder in 1-Stellung durch Niederalkyl substituierten Benzocyclobuten-1-ylrest bedeutet, R<sub>1</sub> Carboxy, Niederalkoxycarbonyl oder Carbamoyl bedeutet, R<sub>2</sub> Wasserstoff, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy oder Amino bedeutet, alk<sub>1</sub> Niederalkylen oder Niederalkyliden, das die beiden Ringsysteme durch 1 bzw. 2 bis und mit 3 C-Atome verbinden, und ihrer Tautomere und/oder Salze.

Die Erfindung betrifft vor allem die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sub>3</sub> eine Gruppe Ia oder Ib darstellt, R unsubstituierten oder im Benzotail durch Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, oder durch Halogen der Atomnummer bis und mit 35 wie Chlor, monosubstituiertes oder durch Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, oder durch Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, sowie Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, disubstituierten Benzocyclobuten-1-ylrest, Indan-1-ylrest oder in zweiter Linie Indan-2-ylrest oder 1, 2, 4-Tetrahydronaphth-1-ylrest bedeutet, R<sub>1</sub> Niederalkoxycarbonyl, insbesondere mit 2 bis und mit 5 C-Atomen, wie Aethoxycarbonyl, oder Carbamoyl bedeutet, R<sub>2</sub> Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet, alk<sub>1</sub> für Niederalkylen, welches die Ringsysteme durch 1 bis und mit 3 C-Atome überbrückt, insbesondere mit bis und mit 3 C-Atomen, wie Methylen, steht, und die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, daß eine Einfach- oder insbesondere Doppelbindung vorliegen kann, und ihrer Tautomere und/oder Salze.

Die Erfindung betrifft vor allem beispielsweise die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sub>3</sub> eine Gruppe der Formel Ib darstellt, R einen unsubstituierten oder im Benzotail durch Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy substituierten Benzocyclobuten-1-ylrest bedeutet, R<sub>1</sub> Niederalkoxycarbonyl, insbesondere mit 2 bis und mit 5 C-Atomen, wie Aethoxycarbonyl, oder Carbamoyl bedeutet, R<sub>2</sub> Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet, alk<sub>1</sub> für Niederalkylen, welches die Ringsysteme durch 1 bis und mit 3 C-Atome überbrückt, insbesondere mit bis und mit 3 C-Atomen, wie Methylen, steht, und die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, daß eine Einfach- oder insbesondere Doppelbindung vorliegen kann, und ihrer Tautomere und/oder Salze.

Die Erfindung betrifft in erster Linie die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R<sub>3</sub> eine Gruppe der Formel Ib darstellt, R einen unsubstituierten oder im Benzotail, insbesondere in 5-Stellung, durch Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, monosubstituierten Benzocyclobuten-1-ylrest bedeutet, R<sub>1</sub> Niederalkoxycarbonyl mit 2 bis und mit 5 C-Atomen, wie Aethoxycarbonyl, bedeutet, R<sub>2</sub> Hydroxy bedeutet, alk<sub>1</sub> Methylen oder Aethylen bedeutet und die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, daß eine Einfach- oder insbesondere Doppelbindung vorliegen kann, und ihrer Tautomere und/oder Salze.

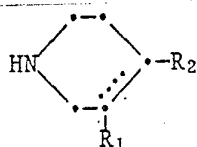
Die Erfindung betrifft vorzugsweise die Herstellung der in den Beispielen genannten neuen Verbindungen und ihren Salzen. Das Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, ihrer Tautomere und/oder Salze ist dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der Formel



(IIa)

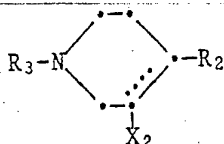
oder ein Salz davon, worin X<sub>1</sub> Hydroxy oder reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, mit einer Verbindung der Formel



(IIb),

einem Tautomeren oder Salz davon umsetzt oder

b) in einer Verbindung der Formel



(III)

einem Tautomeren oder Salz davon, worin X<sub>2</sub> einen in R<sub>1</sub> überführbaren Rest bedeutet, X<sub>2</sub> in R<sub>1</sub> überführt oder,

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R_2$  Hydroxy oder Amino bedeutet, und worin  $R_1$  insbesondere Niederalcoxycarbonyl bedeutet, ihren Tautomeren und/oder Salze, eine Verbindung der Formel



worin  $Y_1$  eine Gruppe der Formel  $-\text{CH}=\text{R}_2'$  oder Cyano darstellt, wobei  $Y_2$  einen absplittbaren Rest darstellt, oder ein Salz davon cyclisiert oder,

d) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R_2$  Hydroxy oder Amino bedeutet und die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, daß eine Doppelbindung vorliegt, und worin  $R_1$  insbesondere Niederalcoxycarbonyl bedeutet, ihren Tautomeren und/oder Salze, eine Verbindung der Formel



oder ein Tautomeres oder Salz davon mit einer Verbindung der Formel



worin  $X_3$  Halogen oder Niederalkoxy bedeutet, oder einem Salz davon, umgesetzt oder,

e) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R_2$  von Wasserstoff verschieden ist, ihren Tautomeren und/oder Salze, in einer Verbindung der Formel



oder einem Salz davon, worin  $X_4$  einen in  $R_2$  überführbaren Rest bedeutet,  $X_4$  in  $R_2$  überführt oder,

f) insbesondere zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R_2$  Wasserstoff bedeutet, ihren Tautomeren und/oder Salze, eine Verbindung der Formel



worin  $A^\ominus$  für das Anion einer Säure steht, und  $R_2''$  Wasserstoff, ferner veräthertes, verestertes oder geschütztes Hydroxy oder acyliertes oder geschütztes Amino bedeutet, die überschüssigen Doppelbindungen zu Einfachbindungen reduziert und eine gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppe absplittet und jeweils gewünschtenfalls eine verfahrensgemäß oder auf eine andere Weise erhältliche Verbindung in eine andere Verbindung der Formel I überführt, ein verfahrensgemäß erhältliches Isomerengemisch in die Komponenten auf trennt, ein verfahrensgemäß erhältliches Enantiomeren- bzw.

Diastereomerengemisch in die Enantiomeren bzw. Diastereomeren aufspaltet, eine verfahrensgemäß erhältliche freie Verbindung in ein Salz überführt und/oder ein verfahrensgemäß erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz umwandelt.

Die vor- und nachstehend beschriebenen Umsetzungen werden in an sich bekannter Weise durchgeführt, z. B. in Ab- oder üblicherweise in Anwesenheit eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines Gemisches derselben, wobei man je nach Bedarf unter Kühlen, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen z. B. in einem Temperaturbereich von etwa  $-10^\circ\text{C}$  bis zur Siedetemperatur des Reaktionsmediums, vorzugsweise von etwa  $20^\circ\text{C}$  bis etwa  $150^\circ\text{C}$ , und, falls erforderlich, in einem geschlossenen Gefäß, unter Druck, in einer Inertgasatmosphäre und/oder unter wasserfreien Bedingungen arbeitet.

Ausgangsmaterial mit basischen Zentren kann z. B. in Form von Säureadditionssalzen, beispielsweise mit den vorstehend ausgeführten Säuren, vorliegen, während Ausgangsverbindungen mit sauren Gruppen, Salze mit Basen, z. B. der vorstehend genannten Art, bilden können. Weiter können Ausgangsverbindungen in Form von Tautomeren vorliegen, insbesondere bei Verbindungen der Formel IIb, wenn  $R_2$  Hydroxy bedeutet und die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, daß eine Doppelbindung vorliegt.

#### Variante a):

Reaktionsfähiges verestertes Hydroxy  $X_1$  bedeutet insbesondere mit einer starken anorganischen Säure oder organischen Sulfonsäure verestertes Hydroxy, beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, Sulfonyloxy, wie Hydroxysulfonyloxy, Halogensulfonyloxy, z. B. Fluorsulfonyloxy, gegebenenfalls, z. B. durch Halogen, substituiertes Niederalkansulfonyloxy, z. B. Methan- oder Trifluormethansulfonyloxy, Cycloalkansulfonyloxy, z. B. Cyclohexansulfonyloxy, oder gegebenenfalls, z. B. durch Niederalkyl oder Halogen, substituiertes Benzolsulfonyloxy, z. B. p-Bromphenyl- oder p-Toluolsulfonyloxy.

Die Umsetzung wird insbesondere in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie einer geeigneten Base, durchgeführt. Als Basen kommen beispielsweise Alkalimetallhydroxide, -hydride, -amide, -alkanolate, -carbonate, -triphenylmethyle, -diniederalkylamide, -aminoniederalkylamide oder -niederalkylsilylamine, Naphthalinamine, Niederalkylamine, basische Heterocyklen, Ammoniumhydroxide sowie carbocyclische Amine in Frage. Beispielfhaft seien Natriumhydroxid, -hydrid, -amid, äthylat, Kalium-tert-butylat, -carbonat, Lithiumtriphenylmethyld, Lithium-diisopropylamid, Kalium-3-(aminopropyl)-amid,

-bis-(trimethylsilyl)-amid, Dimethylaminoaphthalin, Di- oder Triäthylamin, Pyridin, Benzyl-trimethyl-ammoniumhydroxid, 1,5-Diaza-bicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) sowie 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]-undec-7-en (DBU) genannt.

Die Ausgangsstoffe der Formel IIa sind teilweise bekannt. Neue Verbindungen IIa, worin  $R_3$  eine Gruppe Ib bedeutet, werden z. B. erhalten, indem man eine entsprechende  $\omega$ -R-Alkancarbonsäure mit Diboran oder einen  $\omega$ -R-Alkancarbonsäureester mit Lithiumaluminiumhydrid jeweils zum entsprechenden Alkohol (IIa;  $X_1$  Hydroxy) reduziert und erforderlichenfalls die alkoholische Hydroxygruppe reaktionsfähig verestert, z. B. mittels Methansulfonsäurechlorid. Die Ausgangsmaterialien der Formeln sind bekannt bzw. in an sich bekannter Weise herstellbar.

#### Variante b):

Ein in  $R_1$  überführbarer Rest  $X_2$  ist beispielsweise von  $R_1$  verschiedenes funktionell abgewandeltes Carboxy, wie Cyano, anhydridisiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amidino, gegebenenfalls verestertes oder anhydridisiertes Carboxyimido, von verestertem oder amidiertem Carboxy  $R_1$  verschiedenes, verestertes oder amidiertes Carboxy, Triniederalkoxy- oder Trihalogenmethyl.

Anhydridisiertes Carboxy ist beispielsweise mit einer Mineralsäure, wie Halogenwasserstoffsäure, oder mit einer Carbonsäure, wie einer gegebenenfalls substituierten Niederalkan- bzw. Benzoesäure oder einem Halogenameisensäure-niederalkylhalbester anhydridisiertes Carboxy. Als Beispiele seien Halogencarbonyl, wie Chlorcarbonyl, Niederalkanoyloxycarbonyl, wie Acetyloxycarbonyl, oder Niederalkoxycarbonyloxycarbonyl, wie Aethoxycarbonyloxycarbonyl, genannt.

Substituiertes Amidino ist beispielsweise mit einem aliphatischen Rest, z. B. Niederalkyl, substituiertes Amidino, wie Niederalkylamidino, z. B. Aethylamidino.

Unter verestertem oder anhydridisiertem Carboximidoyl ist z. B. Alkoxy- bzw. Halogencarbimidoyl, beispielsweise Niederalkoxy-, wie Aethoxy- bzw. Chlor-carbimidoyl, zu verstehen.

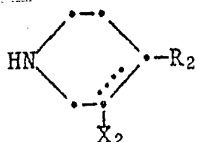
Triniederalkoxy- bzw. Trihalogenmethyl ist z. B. Trimethoxymethyl bzw. Trichlormethyl.

$X_2$  kann beispielsweise durch Solvolyse in  $R_1$  überführt werden. Solvolysemittel sind beispielsweise Wasser, dem gewünschten veresterten Carboxy entsprechende Niederalkanole, Ammoniak oder der gewünschten amidierten Carboxygruppe  $R_1$  entsprechende Amine. Die Behandlung mit einem entsprechenden Solvolysemittel wird gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure oder Base durchgeführt. Als Säuren kommen beispielsweise anorganische oder organische Protonsäuren, wie Mineralsäuren, z. B. Schwefel- oder Halogenwasserstoffsäure, beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, wie Sulfonsäuren, z. B. Niederalkan- oder gegebenenfalls substituierte Benzolsulfonsäure, beispielsweise Methan- oder p-Toluolsulfonsäure, oder wie Carbonsäuren, z. B. Niederalkancarbonsäuren, beispielsweise Essigsäure, in Frage, während als Basen beispielsweise die unter Variante a) genannten verwendet werden können, insbesondere Natrium- oder Kaliumhydroxid.

Bei der Solvolyse wird anhydridisiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amidino, gegebenenfalls verestertes oder anhydridisiertes Carboximidoyl, von verestertem oder amidiertem Carboxy  $R_1$  verschiedenes verestertes oder amidiertes Carboxy, Triniederalkoxy oder Trihalogenmethyl zu Carboxy bzw. Cyano zu Carbamoyl oder Carboxy hydrolysiert. Dabei können gegebenenfalls am Ring R befindliche Niederalkanoyloxyreste und/oder verätherte oder acylierte Hydroxygruppen bzw. acylierte Aminogruppen  $R_2$  im Verlauf der Hydrolyse zu Hydroxy bzw. Amino hydrolysiert werden.

Cyano, anhydridisiertes Carboxy bzw. von verestertem oder amidiertem Carboxy  $R_1$  verschiedenes verestertes oder amidiertes Carboxy werden beispielsweise mit einem geeigneten Niederalkanol zu verestertem Carboxy alkoholysiert und Cyano und anhydridisiertes Carboxy beispielsweise mit Ammoniak oder einem dem amidierten Carboxy  $R_1$  entsprechenden Amin ammono- bzw. aminolysiert.

Das Ausgangsmaterial der Formel III kann in Analogie zu der unter Variante a) beschriebenen Weise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel  $R_3 - X_1$  (IIa) mit einer Verbindung der Formel



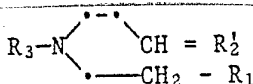
(IIIa),

einem Tautomeren oder Salz davon in Gegenwart einer der genannten Basen erfolgen.

#### Variante c):

Die Cyclisierung kann beispielsweise in Analogie zur Dieckmann-Reaktion, insbesondere in Gegenwart einer der unter der Variante a) genannten Basen und unter anschließender hydrolytischer Aufarbeitung durchgeführt werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform kann man beispielsweise eine Verbindung der Formel



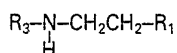
(IVa),

worin  $R_2'$  Oxo oder Imino bedeutet, der Behandlung mit einer der genannten Basen, insbesondere mit einem Alkalimetallniederalkanolat, z. B. mit Natriummethanolat oder Natriumäthanolat, unterworfen. Dabei cyclisiert die Verbindung IVa zu einer Verbindung der Formel I, worin die gestrichelte Linie anzeigt, daß keine Doppelbindung vorliegt und  $R_2$  Hydroxy oder Amino bedeutet. Ausgangsstoffe IVa werden z. B. erhalten, indem man einen reaktionsfähigen Benzocycloalkenyl(iden)alkanoester der Formel



(IIa),

worin  $X_1$  reaktionsfähiges verestertes Hydroxy ist, mit einer  $\beta$ -Aminosäureverbindung der Formel  $H_2N-CH_2-CH_2-R_1$  (IVb) und das erhaltene 3-Aminopropionsäurederivat der Formel



(IVc),

mit Acrolein oder einem gegebenenfalls funktionell abgewandelten Aldehyd der Formel  $Y_1-CH_2-CH_2-CH=R_2'$  (IVd;  $Y_1$  = reaktionsfähiges verestertes Hydroxy;  $R_2'$  = Oxo oder Imino) umsetzt.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Variante c) cyclisiert man eine Verbindung der Formel IV, worin  $Y_1$  und  $R_1$  Niederalcoxycarbonyl bedeutet, zu der entsprechenden Verbindung der Formel I, worin die gestrichelte Linie anzeigt, daß eine Doppelbindung vorliegt und  $R_2$  Hydroxy ist, bzw. zum entsprechenden Tautomerem der Formel I', worin  $R_2'$  Oxo ist.

Zur Herstellung der letztgenannten Ausgangsverbindungen der Formel IV kann man beispielsweise von Verbindungen der Formel  $R_3-NH_2$  (IVe) oder deren Salzen ausgehen, welche z. B. durch Reduktion der entsprechenden Nitrile erhältlich sind, und diese mit mindestens 2 Mol einer Verbindung der Formel  $CH_2=CH-R_1$  (IVf) zur Reaktion bringen.

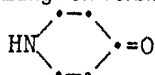
Verbindungen IVc, worin  $R_3$  eine Gruppe Ib ist, werden beispielsweise erhalten, indem man eine Verbindung der Formel  $R-CH_2-X_1$  (IVea;  $X_1$  = reaktionsfähiges verestertes Hydroxy) mit einem Alkalimetallazid zur entsprechenden Verbindung der Formel  $R-CH_2-N_3$  (IVeb) oder mit einem Alkalimetallcyanid zur entsprechenden Verbindung der Formel  $R-CH_2CH_2-CN$  (IVec) umsetzt und das Reaktionsprodukt zum Amin (IVe;  $R_3 = R-CH_2-$  bzw.  $R-CH_2CH_2-$ ) reduziert, z. B. mittels Lithiumaluminiumhydrid oder im Falle von Zwischenprodukten IVec mit Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel oder mittels Boran/Dimethylsulfid.

Verbindungen IVe, worin  $R_3$  eine Gruppe von Ia ist, werden z. B. hergestellt, indem man eine entsprechende Carbonsäure der Formel  $R-COOH$  (IVed) mit Thionylchlorid und anschließend mit einem Alkalimetallazid in die entsprechende Verbindung der Formel  $R-CON_3$  (IVee) überführt und dieses, z. B. durch Behandeln mit Trifluoressigsäure und anschließend mit einem Alkalimetallhydroxid zum entsprechenden Amin IVe ( $R_3 = R$ ) abbaut.

Variante d):

Die verfahrensgemäße C-Acylierung kann insbesondere in Gegenwart einer der unter der Variante a) genannten Basen erfolgen.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel  $R_3-X_1$  (IIa) mit Verbindung der Formel



(Vc)

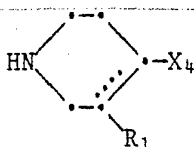
in Analogie zu der N-Substitution gemäß Variante a) in Gegenwart einer der erwähnten Basen führt zu dem Ausgangsmaterial der Formel Va.

Variante e):

In  $R_2$  überführbare Reste  $X_4$  sind beispielsweise durch Solvolyse, d. h. Umsetzung mit einer Verbindung der Formel  $R_2H$  (VIa) oder einem Salz davon, in eine Gruppe  $R_2$  überführbare Reste, beispielsweise reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppen, wie Halogenatome, z. B. Chlor, Brom oder Jod. In Hydroxy überführbare Reste  $X_4$  sind ferner Diazoniumgruppen, z. B. der Formel  $-N_2^+A^-$ , worin  $A^-$  das Anion einer starken Säure, wie einer Mineralsäure, z. B. das Chlorid- oder Sulfation, bedeutet, oder verätherte bzw. acylierte Hydroxygruppen  $R_2$  bzw. gegebenenfalls acylierte Aminogruppen  $R_2$ .

Die Solvolyse erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise in Gegenwart einer Base, wie eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxides, z. B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einer tertiären Stickstoffbase, z. B. eines Triniederalkylamins, wie Triäthylamin, oder einer heteroaromatischen Stickstoffbase, wie Pyridin, bzw. eines quaternären Ammoniumhydroxides, wie Benzyl-trimethyl-ammoniumhydroxid, oder indem man die Verbindung VIa in Form eines Metallsalzes, z. B. der Formel  $R_2^+M^-$  (VIb), worin  $M^+$  ein Alkalimetallkation, wie das Natriumion, bedeutet, einsetzt. Vorteilhaft arbeitet man in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, z. B. in einem Überschuß der Reaktionskomponente VIa und/oder einem mit dieser mischbaren inerten Lösungsmittel, erforderlichenfalls unter Kühlen oder Erwärmen, z. B. im Temperaturbereich von etwa 0°C bis 120°C, und/oder unter Inertgas, wie Stickstoff.

Zur Herstellung von Ausgangsverbindungen der Formel VI und deren Salzen geht man beispielsweise von Verbindungen der Formel  $R_3-X_1$  (IIa) aus und setzt diese mit einer entsprechenden Verbindung der Formel



(VIa)

in Gegenwart einer der vorstehend genannten Basen um.

Variante f):

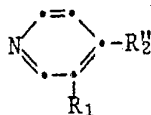
Das Anion  $A^-$  ist beispielsweise das Anion einer starken Protonsäure, z. B. ein Halogenidion, wie Chlorid, Bromid oder Iodid, oder ein Sulfation, wie gegebenenfalls substituiertes Niederalkan- oder Benzolsulfation, z. B. das Methansulfonat-, Aethansulfonat- oder p-Bromsulfat- oder p-Toluolsulfation.  $R_2'$  ist insbesondere veräthertes Hydroxy  $R_2$  oder geschütztes Hydroxy. Geschütztes Hydroxy ist beispielsweise Silyloxy, wie Triniederalkylsilyloxy, z. B. Trimethylsilyloxy, kann aber auch Triphenylniederalkoxy, z. B. Trityloxy sein. Geschütztes Amino ist beispielsweise Silylamino, wie Triniederalkylsilylamino, z. B. Trimethylsilylamino, kann aber auch Phenyl-, Diphenyl- oder Triphenylniederalkylamino, wie Benzylamino, Diphenylamino oder Tritylamino, sein.

Die Reduktion der überschüssigen Doppelbindungen erfolgt durch Behandeln mit einem geeigneten Reduktionsmittel, beispielsweise durch Hydrierung in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, durch Reduktion mit einem Hydrid-übertragenden Reagenz oder durch Reduktion mit einem metallischen Reduktionssystem aus Metall und Protonen-absaltendem Mittel.

Als Hydrierungskatalysatoren kommen z. B. Elemente der VIII. Nebengruppe des Periodensystems der Elemente oder deren Derivate in Betracht, wie Palladium, Platin, Platinoxid, Ruthenium, Rhodium, Tris(triphenylphosphin)-rhodium-I-halogenid, z. B.

-chlorid, oder Raney-Nickel, die gegebenenfalls auf einem Trägermaterial, wie Aktivkohle, Alkalimetallcarbonat bzw. -sulfat oder einem Kieselgel, aufgezogen sind. Als Hydrid-übertragende Reagenzien kommen beispielsweise geeignete Leichtmetallhydride, insbesondere Alkalimetallaluminiumhydride bzw. -borhydride, wie Lithiumaluminiumhydrid, Lithiumtriäthylborhydrid, Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, oder Zinnhydride, wie Triäthyl- oder Tributylzinnhydrid, oder Diboran in Frage. Der Metallbestandteil des metallischen Reduktionssystems ist beispielsweise ein unedles Metall, wie Alkali- oder Erdalkalimetall, z. B. Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium oder Calcium, oder Übergangsmaterial, z. B. Zink, Zinn, Eisen oder Titan, während als Protonen-abspaltende Mittel z. B. Protonsäuren der vorstehend genannten Art, wie Salz- oder Essigsäure, Niederalkanole, wie Aethanol, und/oder Amine bzw. Ammoniak in Frage kommen. Solche Systeme sind beispielsweise Natrium/Ammoniak, Zink/Salzsäure, Zink/Essigsäure oder Zink/Aethanol.

Die Herstellung von Ausgangsverbindungen der Formel VII erfolgt beispielsweise durch Umsetzung von Verbindungen der Formel  $R_3-X_1$  (IIa;  $X_1 = A$ ) mit Verbindungen der Formel



(VII a)

oder einem Salz davon.

In den Ausgangsstoffen der Formeln II b, III und III a kann eine Hydroxygruppe  $R_2$  in verätheter bzw. eine Hydroxy- oder Aminogruppe  $R_2$  auch in intermediär geschützter Form vorliegen, ebenso wie Hydroxy- oder Aminogruppen in Ausgangsstoffen der Formel VII bzw. VII a. Geschütztes Hydroxy ist beispielsweise Silyloxy, wie Triniederalkylsilyloxy, z. B. Trimethyloxy, kann aber auch Triphenylniederalkoxy, z. B. Trityloxy sein. Geschütztes Amino ist beispielsweise Silylamino, wie Triniederalkylsilylamino, z. B. Trimethylsilylamino, kann aber auch Phenyl-, Diphenyl oder Triphenylniederalkylamino, wie Benzylamino, Diphenylmethylamino oder Tritylamino, sein.

Die Freisetzung intermediär geschützter Reste, d. h. Abspaltung der intermediären Schutzgruppen, erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Solvolyse, wie milde Hydrolyse, z. B. Behandlung mit Wasser unter neutralen oder schwach sauren Bedingungen, z. B. durch Einwirkung verdünnt-wässriger Mineral- oder Carbonsäuren, z. B. von verdünnter Salz- oder Essigsäure.

Verfahrensgemäß oder anderweitig erhältliche erfindungsgemäße Verbindungen können in üblicher Weise in andere erfindungsgemäße Verbindungen übergeführt werden.

So kann man z. B. veresterte oder amidierte Carboxygruppen  $R_1$  in üblicher Weise, beispielsweise in Gegenwart eines basischen oder sauren Hydrolysemittels, wie eines Alkalimetallhydroxides oder -carbonates, z. B. von Natriumhydroxid oder Kaliumcarbonat, oder einer Mineralsäure, z. B. von Salzsäure oder Schwefelsäure, zu Carboxy hydrolysieren. Veresterte Carboxygruppen können ferner durch Umesterung, d. h. Behandlung mit einem Alkohol in Gegenwart eines sauren oder basischen Solvolysemittels, wie einer Mineralsäure, z. B. von Schwefelsäure, bzw. eines entsprechenden Alkalimetallalkoholates oder eines Alkalimetallhydroxides, in andere veresterte Carboxygruppen  $R_1$  oder durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem entsprechenden Amin in amidiertes Carboxy überführt werden.

Freies Carboxy  $R_1$  kann in üblicher Weise, beispielsweise durch Behandlung mit einem entsprechenden Alkohol in Gegenwart einer Mineralsäure, z. B. von Schwefelsäure, oder durch Überführung in ein Halogenid und anschließende Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol, z. B. in Gegenwart von Pyridin oder Triethylamin, oder durch Überführung in ein Alkalimetallsalz und anschließende Umsetzung mit einem reaktionsfähigen Ester des entsprechenden Alkohols, wie einem entsprechenden Halogenid, in verestertes Carboxy überführt werden. Ebenso kann eine Carboxyverbindung unter Verwendung eines Dehydratisierungsmittels, wie N, N-Dicyclohexylcarbodiimid, mit einem entsprechenden Alkohol verestert werden. Freies oder verestertes Carboxy kann auch durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin und Dehydratisierung des intermediär gebildeten Ammoniumsalzes, z. B. durch Erhitzen oder mittels eines Dehydratisierungsmittels, wie N, N-Dicyclohexylcarbodiimid, oder durch Überführung in das Halogenid und anschließende Umsetzung mit Ammoniak oder einem mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin in amidiertes Carboxy überführt werden.

Ferner kann man gegebenenfalls vorhandenes Hydroxy am Rest R bzw.  $R'$  verestern, z. B. durch Behandeln mit einem Niederalkancarbonsäureanhydrid bzw. -halogenid in Niederalkanoyloxy überführen oder durch Umsetzung mit einem reaktionsfähigen Ester, insbesondere Brom- oder Chlorwasserstoffsäureester, eines Niederalkanols in entsprechende veräthertes Hydroxy überführen. In analoger Weise kann man auch eine gegebenenfalls vorhandene Hydroxy- bzw. Aminogruppe  $R_2$  acylieren, z. B. durch Behandeln mit einem Niederalkancarbonsäureanhydrid bzw. -halogenid oder Niederalkansulfonsäurechlorid in Niederalkanoyloxy bzw. Niederalkansulfonyloxy überführen sowie Hydroxy  $R_2$  veräthern. Umgekehrt kann man in veresterten oder verätherten Hydroxygruppen, wie Niederalkanoyloxy oder Niederalkoxy, die Hydroxidgruppe solvolytisch freisetzen, vorzugsweise unter sauren Bedingungen. In analoger Weise kann man auch verethertes oder acyliertes Hydroxy  $R_2$  zu Hydroxy bzw. acyliertes Amino zu Amino hydrolysieren. Ferner kann man eine mit einem Phenylniederalkanol verätherte oder mit einem Kohlensäurehalbester verestert Hydroxygruppe hydrogenolytisch freisetzen. Bedeutet die gestrichelte Linie, daß in den erfindungsgemäßen Verbindungen eine Doppelbindung vorliegt, kann diese z. B. in an sich bekannter Weise mit Hilfe eines Reduktionsmittels, z. B. der unter Variante f) aufgeführten Art, insbesondere mit Natriumborhydrid oder durch katalytische Hydrierung, zu einer Einfachbindung hydriert werden. Ferner kann die erfindungsgemäße Verbindung, in der die gestrichelte Linie für eine Doppelbindung steht und  $R_2$  Wasserstoff bedeutet, z. B. in an sich bekannter Weise durch Addition einer Verbindung  $R_2-H$ , in der  $R_2$  eine gegebenenfalls verätherte oder acylierte Hydroxygruppe oder eine Aminogruppe darstellt, in eine entsprechende erfindungsgemäße Piperidinverbindung überführt werden. Die Addition wird dabei insbesondere in Gegenwart einer geeigneten Base, z. B. der unter Variante a) aufgeführten Art, durchgeführt.

Erfindungsgemäße Verbindungen, in denen die gestrichelte Linie für eine Einfachbindung steht, können umgekehrt z. B. durch Eliminierung einer Verbindung  $R_2-H$ , in der  $R_2$  eine gegebenenfalls verätherte oder acylierte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls acylierte Aminogruppe darstellt, in an sich bekannter Weise in entsprechende erfindungsgemäße Tetrahydro-Pyridin-Verbindungen, in denen  $R_2$  Wasserstoff darstellt, überführt werden. Für eine Eliminierung schlechter geeignete

Abgangsgruppen  $R_2$ , z.B. Hydroxy, können dabei zuvor, beispielsweise in situ, in besser geeignete Abgangsgruppen  $R_2$ , z.B. Niederalkansulfonyloxy, oder in Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, umgewandelt werden. Die Eliminierung erfolgt dabei insbesondere in Gegenwart einer geeigneten Base, z.B. der unter Variante a) aufgeführten Art.

Salze von Verbindungen der Formel I bzw. ihrer Tautomeren können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So erhält man beispielsweise Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder einem geeigneten Ionenaustauscherreagenz. Salze können in üblicher Weise in die freien Verbindungen überführt werden, Säureadditionssalze z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten basischen Mittel.

Je nach Verfahrensweise bzw. Reaktionsbedingungen können die erfindungsgemäßen Verbindungen mit salzbildenden, insbesondere basischen Eigenschaften, in freier Form oder in Form von Salzen erhalten werden.

Infolge der engen Beziehung zwischen der neuen Verbindung in freier Form und in Form ihrer Salze sind im vorausgegangenen und nachfolgend unter der freien Verbindung oder ihren Salzen sinn- und zweckgemäß gegebenenfalls auch die entsprechende Salze bzw. die freie Verbindung zu verstehen.

Die neuen Verbindungen einschließlich ihrer Salze von salzbildenden Verbindungen können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder andere zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschließen.

Die neuen Verbindungen können, je nach der Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in Form eines der möglichen Isomeren oder als Gemische derselben, z.B. je nach der Anzahl der asymmetrischen Kohlenstoffatome, als reine optische Isomere, wie Antipoden, oder als Isomerengemische, wie Racemate, Diastereoisomerengemische oder Racematgemische, vorliegen.

Erhaltene Diastereomerengemische und Racematgemische können auf Grund der physikalisch-chemischen Unterschiede der Bestandteile in bekannter Weise in die reinen Isomeren, Diastereomeren oder Racemate aufgetrennt werden, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation.

Erhaltene Enantiomerengemische lassen sich nach bekannten Methoden in die optischen Antipoden zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, Chromatographie an chiralen Adsorbentien, mit Hilfe von geeigneten Mikroorganismen, durch Spaltung mit spezifischen, immobilisierten Enzymen, über die Bildung von Einschlußverbindungen, z.B. unter Verwendung chiraler Kronenäther, wobei nur ein Enantiomeres komplexiert wird, oder durch Überführung in diastereomere Salze, z.B. durch Umsetzung eines basischen Endstoffracemats mit einer optisch aktiven Säure, wie Carbonsäure, z.B. Wein- oder Äpfelsäure, oder Sulfonsäure, z.B. Camphersulfonsäure, und Trennung des auf diese Weise erhaltenen Diastereomerengemisches, z.B. auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereomeren, aus denen das gewünschte Enantiomere durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden kann. Vorteilhaft isoliert man das wirksamere Enantiomere.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Derivates bzw. Salzes, und/oder seiner Racemate bzw. Antipoden, verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet. Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen führen.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. deren Tautomeren oder von pharmazeutisch verwendbaren Salzen von solchen Verbindungen mit salzbildenden Eigenschaften, als pharmakologische, in erster Linie nootrop wirksame, Wirksubstanzen. Dabei kann man sie, vorzugsweise in Form von pharmazeutisch verwendbaren Zubereitungen, in einem Verfahren zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung des tierischen oder menschlichen Körpers, insbesondere als Nootropika, z.B. zur Behandlung von Gedächtnisstörungen, verwenden.

Die Erfindung betrifft gleichfalls pharmazeutische Präparate, die die erfindungsgemäßen Verbindungen oder pharmazeutisch verwendbare Salze derselben als Wirkstoffe enthalten sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparaten, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon enthalten, handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen ferner rektalen, und parenteralen Verabreichung an Warmblüter(n), wobei der pharmakologische Wirkstoff allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten ist. Die tägliche Dosierung des Wirkstoffs hängt von dem Alter und dem individuellen Zustand, sowie von der Applikationsweise ab.

Die neuen pharmazeutischen Präparate enthalten z.B. von etwa 10% bis etwa 80%, vorzugsweise von etwa 20% bis etwa 60%, des Wirkstoffs. Erfindungsgemäße pharmazeutische Präparate zur enteralen bzw. parenteralen Verabreichung sind z.B. solche in Dosiseinheitsformen, wie Dragées, Tabletten, Kapseln oder Suppositorien, ferner Ampullen. Diese werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphat, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister, unter Verwendung z.B. Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragacanth, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Hilfsstoffe sind in erster Linie Fließ-, Regulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol. Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Überzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat,

und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyäthylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z. B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z. B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyäthylenglykole oder höhere Alkanole.

Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einem Grundmassenstoff enthalten. Als Grundmassenstoffe kommen z. B. flüssige Triglyceride, Polyäthylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wäßrige Lösungen eines Wirkstoffs in wasserlöslicher Form, z. B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffs, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z. B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z. B. Ethyloleat oder Triglyceride, verwendet oder wässrige Injektionspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z. B. Natrium-carboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran, und gegebenenfalls auch Stabilisatoren enthalten.

Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der Warmblüter-Spezies, dem Alter und dem individuellen Zustand sowie der Applikationsweise ab. Im Normalfall ist für einen etwa 75 kg schweren Warmblüter bei oraler Applikation eine ungefähre Tagesdosis von etwa 20 bis etwa 500 mg, insbesondere von etwa 25 bis etwa 250 mg, vorteilhaft mehreren gleichen Teildosen, zu veranschlagen.

### Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung; sie sollen jedoch diese in ihrem Umfang in keiner Weise einschränken. Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

**Beispiel 1:** Zu einer Suspension von 3 g (63 mMol) Natriumhydrid (50% Dispersion in Mineralöl) in 300 ml Toluol wird 18 g (49 mMol) N-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-imino-di(3-propionsäure)diäthylester, gelöst in 100 ml Toluol zugeetropt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren auf etwa 110° Innentemperatur erwärmt, wobei vom entstehenden Äthanol abdestilliert wird. Alsdann läßt man abkühlen, verdünnt mit Essigsäureäthylester und versetzt unter Rühren mit 100 ml Wasser. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohmaterial wird chromatographisch gereinigt und mit äthanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt. Kristallisation aus Äthanol ergibt 4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid, bzw. 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid vom Smp. 181–182°.

Das Ausgangsmaterial kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden:

Zu 123 g (752 mMol) 5-Methoxybenzocyclobuten-1-ylmethyl-amin in 1100 ml Äthanol werden unter Rühren 245 ml (2,26 Mol) Acrylsäureäthylester getropft. Dann wird 20 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird am Wasserstrahlvakuum eingeeengt und anschließend chromatographisch gereinigt. Das so gereinigte Material wird mit äthanolischer Salzsäure ins Hydrochlorid überführt und aus Äthanol-Diäthyläther kristallisiert. Man erhält N-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]imino-di(3-propionsäure)diäthylesterhydrochlorid vom Smp. 97–98,5°C.

**Beispiel 2:** Analog zum Beispiel 1 kann man ausgehend von 3,6 g (74 mMol) Natriumhydrid (50% Dispersion in Mineralöl) und 19,2 g (57 mMol) N-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]imino-di(3-propionsäure)dimethylester in 300 ml Toluol 4-Hydroxy-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylesterhydrochlorid bzw. 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylesterhydrochlorid vom Smp. 114,2–116,4°C herstellen.

Das Ausgangsmaterial, N-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-imino-di(3-propionsäure)dimethylesterhydrochlorid vom Smp. 114–115,5°C, kann man analog wie in Beispiel 1 beschrieben ausgehend von 4,2 g (25 mMol) 5-Methoxybenzocyclobuten-1-ylmethyl-amin und 6,8 ml (76 mMol) Acrylsäuremethylester in 50 ml Methanol herstellen.

**Beispiel 3:** 11,7 g (33 mMol) 4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid werden unter Zusatz von 1,2 g Platinoxid in 300 ml Äthanol bei  $4 \cdot 10^5$  Pa und Raumtemperatur hydriert. Vom Katalysator wird abfiltriert und die Reaktionslösung eingeeengt. Kristallisation aus Äthanol/Diäthyläther ergibt cis-4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid vom Smp. 156–160°C.

**Beispiel 4:** 10,6 g (33,4 mMol) 4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester, gelöst in 40 ml Äthanol, werden in eine Lösung von 0,7 g (17 mMol) Natriumborhydrid in 160 ml Äthanol/Wasser (1:1) getropft. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 200 ml Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Chromatographische Reinigung an Kieselgel ergibt neben dem in Beispiel 3 beschriebenen cis-Derivat auch den trans-4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester als viskoses Öl,  $R_f = 0,44$ , Hexan/Äthanol (4:1).

**Beispiel 5:** Zu 4 g (12,5 mMol) cis-4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid, 1,7 g (14 mMol) 4-Dimethylaminopyridin und 3,5 ml (25 mMol) Triäthylamin in 100 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur unter Rühren 1,1 ml (14 mMol) Methansulfonsäurechlorid getropft. Es wird bis zum vollständigen Umsatz bei dieser Temperatur weitergerührt.

Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt, mit 4 g Kaliumhydroxid in 50 ml Äthanol versetzt und 30 Minuten verrührt. Anschließend wird mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Magnesiumsulfat



getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Das resultierende Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt, mit äthanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt und aus Äthanol/Diäthyläther kristallisiert. Man erhält 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid vom Smp. 204,5–205,5°.

**Beispiel 6:** Analog zum Beispiel 1 kann man ausgehend von 26,5 g (70 mMol) N-[2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]imino-di(3-propionsäure)diäthylester und 4,4 g (91 mMol) Natriumhydrid (50 % Dispersion in Mineralöl) in 250 ml Toluol 4-Hydroxy-1-[2-(5-methoxy-benzocyclobuten-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid bzw. 1-[2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid vom Smp. 148–150° herstellen. Das Ausgangsmaterial kann z. B. wie folgt hergestellt werden:  
Zu 5 g (29 mMol) 2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)acetonitril in 50 ml Tetrahydrofuran werden bei Raumtemperatur 4,3 ml (43 mMol) Borandimethylsulfid (10 m in Tetrahydrofuran) langsam zugetropft. Dann wird 30 Minuten zum Rückfluß erwärmt. Anschließend wird unter guter Kühlung mit 30 ml 6n-Salzsäure versetzt und dann weitere 30 Minuten zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit 4n-Natronlauge auf pH 10 gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Man erhält 2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthylamin als viskoses Öl;  $R_f = 0,1$ , Toluol/Äthanol/konz. wäßriges Ammoniak, (90:20:1). Aus 12 g (68 mMol) 2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthylamin und 22 ml (200 mMol) Acrylsäureäthylester erhält man N-[2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]imino-di(3-propionsäure)diäthylester;  $R_f = 0,24$ , Hexan/Essigsäureäthylester (8:2) als viskoses Öl.

**Beispiel 7:** Analog zu Beispiel 3 kann man durch Hydrierung von 3,7 g (10 mMol) 4-Hydroxy-1-[2-(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid unter Zusatz von 400 mg Platinoxid in 100 ml Äthanol bei  $4 \cdot 10^5$  Pa Wasserstoffüberdruck und Raumtemperatur cis-4-Hydroxy-1-[2-(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid vom Smp. 144° herstellen.

**Beispiel 8:** Analog zu Beispiel 4 kann man ausgehend von 3,3 g (10 mMol) 4-Hydroxy-1-[2-(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester und 0,2 g (5 mMol) Natriumborhydrid in 80 ml 50%wäßrigem Äthanol trans-4-Hydroxy-1-[2-(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-pyperidin-3-carbonsäureäthylester als viskoses Öl herstellen;  $R_f = 0,4$ , Hexan/Äthanol (8:2).

**Beispiel 9:** In Analogie zu Beispiel 5 kann man ausgehend von 8 g (24 mMol) cis-4-Hydroxy-1-[2-(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester, 3,2 g (26 mMol) 4-Di-methylaminopyridin, 6,65 ml (48 mMol) Triäthylamin und 2 ml (27 mMol) Methansulfonsäurechlorid in 200 ml Dichlormethan 1-[2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid vom Smp. 150,5–152,3° erhalten.

**Beispiel 10:** Analog wie in Beispiel 1 beschrieben kann man ausgehend von 18,6 g (53 mMol) N-[2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-imino-di(3-propionsäure)methylester und 3,3 g (69 mMol) Natriumhydrid (50 % Dispersion in Mineralöl) in 350 ml Toluol 4-Hydroxy-1-[2-(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid bzw. 1-[2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylesterhydrochlorid vom Smp. 157–158,5° herstellen.

Das Ausgangsmaterial, N-[2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-imino-di(3-propionsäure)dimethylester;  $R_f = 0,64$ , Hexan/Essigsäureäthylester (7:3), erhält man z. B. analog wie in Beispiel 1 beschrieben ausgehend von 14 g (77 mMol) 2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthylamin und 21 ml (230 mMol) Acrylsäuremethylester in 150 ml Methanol.

**Beispiel 11:** 3,5 g (10 mMol) 4-Hydroxy-1-[2-(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid werden in 50 ml Dioxan und 50 ml 25%wäßrigem Ammoniak im Bombenrohr unter Rühren 48 Stunden auf 80°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Trichlormethan extrahiert; die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Rohmaterial wird chromatographisch gereinigt, mit Salzsäure in das Hydrochlorid überführt und aus Methanol/Diäthyläther kristallisiert. Man erhält 4-Amino-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid, bzw. 1-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]4-imino-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid vom Smp. 184 bis 184,5°.

**Beispiel 12:** 2,42 g (10 mMol) Methansulfonsäure(5-methoxybenzocyclobuten-1-ylmethyl)ester, 1,7 g (10 mMol) 4-Piperidon-3-carbonsäureäthylester und 1,38 g (10 mMol) Kaliumcarbonat werden in 50 ml Äthanol 24 Stunden unter Rückfluß erwärmt. Dann wird filtriert, am Wasserstrahlvakuum eingeengt und an Kieselgel chromatographiert. Das so erhaltene Material wird mit äthanolischer Salzsäure ins Hydrochlorid überführt und aus Äthanol kristallisiert. Man erhält 4-Hydroxy-1-[2-(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid bzw. 1-[2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid vom Smp. 181–182°. Das Ausgangsmaterial kann z. B. folgendermaßen erhalten werden: Zu 5,0 g (30,5 mMol) (5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methanol in 50 ml Dichlormethan werden bei 0°C unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß 6,1 ml (76 mMol) Pyridin und 3,6 ml (46 mMol) Methansulfonsäurechlorid zugegeben. Dann wird noch 18 Stunden bei Raumtemperatur ausgerührt. Anschließend wird mit 50 ml Eiswasser versetzt und 30 Minuten verrührt. Die organische Phase wird abgetrennt; je einmal mit 2n-Natronlauge, 2n-Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Man erhält Methansulfonsäure(5-methoxybenzocyclobuten-1-ylmethyl)ester als viskoses Öl,  $R_f = 0,4$ , Toluol/Essigsäureäthylester (9:1).

**Beispiel 13:** 4,5 g (20 mMol) 1-Brom-2-(indan-1-yl)-äthan werden in 20 ml Toluol gelöst und bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 4,9 g Guvacolin-hydrobromid (20 mMol) und 5,7 g (44 mMol) N,N-Diisopropyl-N-äthyl-amin in 15 ml Dimethylformamid gegeben. Das Gemisch wird 12 Stunden unter Stickstoff bei 45° gerührt. Anschließend werden die Lösungsmittel unter



vermindertem Druck weitgehend entfernt. Der Rückstand wird mit 2n-Salzsäure sauer gestellt und die wäßrige Lösung mit Diäthyläther extrahiert. Die sauren wäßrigen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung basisch gestellt und mit Diäthyläther ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden abgetrennt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Man erhält 1-[2-(Indan-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester.

**Beispiel 14:** Die gemäß Beispiel 13 erhaltene Rohbase wird mit ätherischer Salzsäure versetzt und das erhaltene Hydrochlorid aus Isopropanol/Diäthyläther umkristallisiert. Man erhält 1-[2-(Indan-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester-hydrochlorid vom Smp. 195–197°.

**Beispiel 15:** 5,13 g (20 mMol) Methansulfonsäure(6-methoxyindan-1-ylmethyl)ester werden in 20 ml Toluol gelöst und zu einer Lösung von 4,9 g (22 mMol) Guvacolin-hydrobromid in 15 ml Dimethylformamid und 5,65 g (44 mMol) N,N-Diisopropyl-N-äthylamin gegeben.

Das Reaktionsgemisch wird 24 Stunden unter Stickstoff bei 50° gerührt. Anschließend werden die Lösungsmittel unter vermindertem Druck weitgehend entfernt. Der Rückstand wird in 2n-Salzsäure gelöst, die saure Lösung mit Diäthyläther ausgeschüttelt und die ätherischen Phasen abgetrennt. Die saure wäßrige Lösung wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung basisch gestellt und mit Diäthyläther extrahiert. Die ätherischen Lösungen werden mit gesättigter Kochsalzlösung nachgewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuum zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird mit Dichlormethan/Methanol (19:1) an Kieselgel gereinigt und die erhaltenen Eluate zur Trockene eingedampft. Der erhaltene 1-[(6-Methoxyindan-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester wird in Diäthyläther gelöst und mit Oxalsäure versetzt. Das ausgefallene Oxalat wird aus Isopropanol/-Wasser und aus Diäthyläther umkristallisiert. Man erhält 1-[(6-Methoxyindan-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester-oxalat vom Smp. 184–186°.

Die benötigten Ausgangsprodukte werden z. B. wie folgt erhalten:

30,9 g (0,15 Mol) 6-Methoxyindan-1-carbonsäuremethylester werden in 600 ml Diäthyläther gelöst und im Verlaufe von 1 Stunde zu einer Suspension von 8,5 g (0,22 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 300 ml Diäthyläther getropft, wobei das Gemisch zum Rückfluß kommt. Das Gemisch wird 15 Stunden am Rückfluß gehalten, mit einem Eisbad gekühlt und nacheinander mit 8,5 ml Wasser, 8,5 ml 15%iger Natronlauge und 25 ml Wasser behandelt.

Die erhaltene weiße, flockige Suspension wird abfiltriert, der Rückstand 2mal mit Diäthyläther aufgeköcht und erneut abfiltriert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand, ein farbloses viskoses Öl, ist das rohe 6-Methoxyindan-1-methanol.

5,7 g (32 mMol) des rohen 6-Methoxyindan-1-methanol werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und mit einer Lösung von 4,3 g (38 mMol) Methansulfonsäurechlorid in 10 ml Dichlormethan versetzt. Das Gemisch wird mit einem Eisbad auf +5° gekühlt und im Verlaufe von 20 Minuten eine Lösung von 3,9 g (38 mMol) Triäthylamin in 10 ml Dichlormethan zugetropft. Das Gemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, vom ausgefallenen Triäthylammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat mit Eiswasser ausgeschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Das erhaltene Öl besteht aus rohem Methansulfonsäure(6-methoxyindan-1-ylmethyl)ester, der sofort weiter umgesetzt wird.

**Beispiel 16:** 5,23 g (15 mMol) N-[(6-Methoxyindan-1-yl)methyl]-imino-di(3-propionsäure)dimethylester werden in 150 ml Toluol gelöst und mit 0,72 g (15 mMol) Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Mineralöl) versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden auf 80° erwärmt und anschließend bei einer Innentemperatur von 110° ein Gemisch von Methanol und Toluol abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wird auf Eis/Salzsäure gegossen und die organische Phase abgetrennt. Die saure wässrige Lösung wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung basisch gestellt und mit Diäthyläther/Essigester ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Der erhaltene Rückstand besteht aus rohem 4-Hydroxy-1-[(6-methoxyindan-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin- bzw. 1-[(6-Methoxyindan-1-yl)methyl]-4-oxo-pyridin-3-carbonsäuremethylester. Die erhaltene Rohbase wird an 6 g Kieselgel mit Cyclohexan als Laufmittel gereinigt und mit ätherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt. Das Hydrochlorid wird aus Isopropanol/Diäthyläther umkristallisiert. Das reine 4-Hydroxy-1-[(6-methoxyindan-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin- bzw. 1-[(6-Methoxyindan-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester-hydrochlorid schmilzt bei 175–178°.

**Das Ausgangsmaterial kann z. B. wie folgt erhalten werden:**

12,8 g (50 mMol) Methansulfonsäure(6-methoxyindan-1-ylmethyl)ester und 5,2 g (80 mMol) Natriumazid werden in 130 ml Dimethylsulfoxid gelöst und 1 Stunde bei 80° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit Diäthyläther ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden 2mal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Als Rückstand werden 9,7 g rohes, öliges 6-Methoxyindan-1-ylmethylazid erhalten.

20 g (0,1 Mol) 6-Methoxyindan-1-ylmethylazid werden in 400 ml Diäthyläther gelöst und bei 25–30° zu einer Suspension von 5,0 g (0,13 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml Diäthyläther zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch 6 Stunden am Rückfluß gehalten und unter Eiskühlung mit je 5 ml Wasser, 5 ml 15%iger Natronlauge und 15 ml Wasser versetzt. Der ausgefallene, weiße Niederschlag wird abfiltriert und 3 mal mit Dichlormethan ausgeköcht. Die organischen Filtrate werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Vakuum zur Trockene eingedampft. Das als ölige Rückstand erhaltene N-(6-Methoxyindan-1-ylmethyl)amin wird mit ätherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt und aus Isopropanol/Diäthyläther umkristallisiert. Das reine 6-Methoxyindan-1-ylmethylammoniumchlorid schmilzt bei 129–131°.

5,1 g (28,7 mMol) daraus hergestelltes 6-Methoxyindan-1-ylmethylamin werden mit 7,4 (86 mMol) Acrylsäuremethylester in 60 ml Methanol gelöst und 12 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird eingedampft und der Rückstand mit Cyclohexan über 10 g Kieselgel gereinigt. Das erhaltene rohe N-[(6-Methoxyindan-1-yl)methyl]-imino-di(3-propionsäure)dimethylester wird roh weiterverwendet.

**Beispiel 17:** Aus 9,9 g (26 mMol) N-[(6-Methoxyindan-1-yl)methyl]-imino-di(3-propionsäure)diäthylester und 1,63 g (34 mMol)

Natriumhydridsuspension wird analog Beispiel 16 4-Hydroxy-1-[(6-methoxyindan-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin- bzw. 1-[(6-Methoxyindan-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester erhalten.

Aus der rohen Base wird mit ätherischer Salzsäure das Hydrochlorid gefällt und dieses aus Isopropanol/Diäthyläther umkristallisiert. Das reine 4-Hydroxy-1-[(6-methoxyindan-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin bzw. 1-[1-(6-Methoxyindan-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid schmilzt bei 155–156°C.

Das Ausgangsprodukt wird wie z. B. folgt erhalten:

10,2 g (56 mMol) 6-Methoxyindan-1-ylmethylamin und 17,2 g (172 mMol) Acrylsäureäthylester werden in 120 ml Äthanol gelöst und 24 Stunden am Rückfluß gehalten. Das Reaktionsprodukt wird am Vakuum zur Trockene eingedampft und der erhaltene ölige N-[(6-Methoxyindan-1-yl)methyl]imino-di(3-propionsäure)diäthylester mit Cyclohexan an 20 g Kieselgel gereinigt.

**Beispiel 18:** 11,6 g (30 mMol) N-[2-(6-Methoxyindan-1-yl)äthyl]-imino-di(3-propionsäure)diäthylester werden in 100 ml Toluol gelöst werden bei Raumtemperatur zu einer Suspension von 1,85 g (39 mMol) einer 50%igen Natriumhydrid-Dispersion in 50 ml Toluol zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden auf 80°C erwärmt. Dann wird die Außentemperatur auf 110–120°C gesteigert und ein Gemisch von Äthanol und Toluol abdestilliert. Der Rückstand wird abgekühlt und auf 100 ml eiskalte n-Salzsäure gegossen. Die wäßrige Phase wird abgetrennt, die organische Phase 2mal mit je 30 ml n-Salzsäure ausgeschüttelt und die sauren wäßrigen Anteile vereinigt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung alkalisch gestellt. Nach Ausschütteln mit Diäthyläther/Essigester werden die organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen der Lösungsmittel wird der erhaltene, ölige Rückstand mit Cyclohexan über 10 g Kieselgel filtriert. 9,8 g der gereinigten Base werden mit ätherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt und dieses aus Isopropanol/Diäthyläther kristallisiert. Das erhaltene 4-Hydroxy-1-[2-(6-methoxyindan-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin- bzw. 1-[2-(6-Methoxyindan-1-yl)äthyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid schmilzt bei 140–145°C.

**Die Ausgangsprodukte werden z. B. wie folgt erhalten:**

12,8 g (50 mMol) Methansulfonsäure (6-methoxyindan-1-ylmethyl)ester und 3,7 g (75 mMol) Natriumcyanid werden in 70 ml Dimethylsulfoxyd gelöst und 6 Stunden auf 80°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird auf 200 ml Eiswasser gegossen und 3mal mit je 100 ml Toluol ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit gesättigter Kochsalzlösung nachgewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wird rohes 2-(6-Methoxyindan-1-yl)acetonitril erhalten.

9,3 g (49 mMol) rohes 2-(6-Methoxyindan-1-yl)acetonitril werden in 100 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 1 g Raney-Nickel und 20 g flüssigem Ammoniak bei 70–80°C und 120 bar Druck hydriert.

Nach 3 Stunden wird die methanolische Lösung vom Katalysator abfiltriert und dieser mit Methanol nachgewaschen. Die methanolischen Lösungen werden vereinigt und mit Salzsäure sauer gestellt. Die saure Lösung wird am Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand in 100 ml Wasser gelöst, mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und mit Diäthyläther ausgeschüttelt. Die ätherischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird rohes 2-(6-Methoxyindan-1-yl)äthylamin als gelbes Öl erhalten.

6,1 g (31,8 mMol) Acrylsäureäthylester werden in 60 ml Äthanol gelöst und 12 Stunden am Rückfluß gehalten. Anschließend wird das Lösungsmittel am Vakuum entfernt und der Rückstand an 20 g Florisil mit Cyclohexan gereinigt. Man erhält rohen N-[2-(6-Methoxyindan-1-yl)-äthyl]imino-di(3-propionsäure)diäthylester als gelbes, bewegliches Öl.

**Beispiel 19:** 11,8 g (32,4 mMol) N-(6-Methoxyindan-1-yl)-imino-di(3-propionsäure)diäthylester werden in 100 ml Toluol gelöst und bei Raumtemperatur zu einer Suspension von 2,1 g (42 mMol) 50%iger Natriumhydrid-Dispersion in 50 ml Toluol getropft. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden auf 80°C erwärmt. Anschließend wird die Außentemperatur auf 110–120°C erhöht und ein Gemisch von Äthanol und Toluol abdestilliert. Anschließend wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, auf ein Gemisch von 100 ml 2 n-Salzsäure und Eis gegossen, mit Diäthyläther ausgeschüttelt und die sauren wäßrigen Phasen mit Natriumhydrogencarbonatlösung basisch gestellt. Das erhaltene Gemisch wird mit Diäthyläther/Essigester (2:1) ausgeschüttelt, die organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels am Vakuum wird der Rückstand mit Cyclohexan an Kieselgel gereinigt. Man erhält 4-Hydroxy-1-(6-methoxyindan-1-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin- bzw. 1-(6-Methoxyindan-1-yl)-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester als Öl. Dieses wird mit ätherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt und dieses aus Äthanol/Diäthyläther umkristallisiert. Das erhaltene 4-Hydroxy-1-(6-methoxyindan-1-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin- bzw. 1-(6-Methoxyindan-1-yl)-4-oxopiperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid schmilzt bei 170–173°C.

**Das Ausgangsprodukt wird z. B. wie folgt erhalten:**

9,5 g (50 mMol) 6-Methoxyindan-1-carbonsäure werden in 100 ml Trichlormethan gelöst, mit 8,9 g (75 mMol) Thionylchlorid und 3 Tropfen Dimethylformamid versetzt und 1,5 Stunden am Rückfluß gehalten. Das Reaktionsgemisch wird am Vakuum zur Trockene eingedampft und anschließend 2mal mit je 50 ml Toluol versetzt und erneut eingedampft.

Der erhaltene Rückstand (10,8 g) wird in 200 ml Dichlormethan gelöst, mit 0,32 g (1 mMol) Tetrabutylammoniumbromid und bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung von 5,0 g (77 mMol) Natriumazid in 70 ml Wasser versetzt und 2 Stunden bei 0°C gerührt.

Anschließend wird die organische Phase abgetrennt, die wäßrigen Phasen mit Dichlormethan nachgewaschen und die vereinigten Dichlormethanphasen bei 0°C über Magnesiumsulfat getrocknet. Die vereinigten Dichlormethanlösungen werden mit 11,4 g (100 mMol) Trifluoressigsäure versetzt und 18 Stunden am Rückfluß gekocht. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird mit Eis versetzt, mit 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der erhaltene kristalline Rückstand aus Aceton/Cyclohexan/Petroläther kristallisiert und ergibt das reine N-(6-Methoxyindan-1-yl)-trifluoracetamid vom Smp. 128–136°C.

19 g (73 mMol) N-(6-Methoxyindan-1-yl)trifluoracetamid werden in 300 ml Methanol gelöst und bei 40°C tropfenweise mit 100 ml n-Kalilauge versetzt. Die stark alkalische Lösung wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, über Diatomeenerde filtriert, mit Wasser nachgewaschen und mit konzentrierter Salzsäure sauer gestellt. Die erhaltene Lösung wird am Vakuum weitgehend eingeeengt, der Rückstand mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und mit Diäthyläther ausgeschüttelt. Die ätherischen Lösungen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über festem Kaliumhydroxyd getrocknet und unter

vermindertem Druck eingeeengt. Der erhaltene, ölige Rückstand wird mit ätherischer Salzsäure versetzt und das ausgefallene Hydrochlorid aus Äthanol/Diäthyläther umkristallisiert. Das erhaltene N-(6-Methoxyindan-1-yl)ammoniumchlorid schmilzt bei 253–254°C.

Aus 6,0 g (30 mMol) N-(6-Methoxyindan-1-yl)ammoniumchlorid wird mit Diäthyläther und 2 n-Natronlauge die Base freigesetzt. 5,3 g (30 mMol) der erhaltenen Base werden in 50 ml Äthanol gelöst, mit 9,0 g (90 mMol) Acrylsäureäthylester versetzt und 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wird das Gemisch 8 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen. Das Lösungsmittel wird am Vakuum entfernt und der Rückstand mit Cyclohexan an Kieselgel gereinigt. Die erhaltenen Eluate werden zur Trockene eingedampft. Man erhält als öligen Rückstand N-(5-Methoxyindan-1-yl)imino-di(3-propionsäure)diäthylester das ohne weitere Reinigung verwendet wird.

**Beispiel 20:** Eine Lösung von 29,32 g (75 mMol) N-[(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-yl)methyl]imino-di(3-propionsäure)diäthylester in 200 ml Dimethylformamid wird unter Rühren bei Raumtemperatur portionsweise mit 4,35 g (90 mMol) Natriumhydrid-Dispersion (50% in Öl) versetzt. Anschließend wird 1 Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird am Hochvakuum eingedampft und der Rückstand mit kalter 2 n-Salzsäure versetzt und mit Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten salzsauren Extrakte werden mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und erneut eingedampft. Der ölige Rückstand wird in Aceton heiß gelöst, worauf nach dem Abkühlen 4-Hydroxy-1-[(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-yl)-methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin- bzw. 1-[(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid vom Smp. 132–134°C auskristallisieren.

**Das Ausgangsmaterial kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden:**

Eine Lösung von 19,1 g (100 mMol) 1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-naphth-1-ylmethylamin in 300 ml Äthanol wird mit 22 g (220 mMol) Acrylsäureäthylester versetzt und 48 Stunden bei 65°C gerührt. Nach Erkalten wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft, wobei man N-[(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-yl)methyl]imino-di(propionsäure)diäthylester als rötliches Öl erhält.

**Beispiel 21:** Eine Lösung von 11,45 g (30 mMol) 4-Hydroxy-1,2,5,6-tetrahydro-1-[(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-yl)methyl]-pyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid in 150 ml Äthanol wird unter Rühren bei 0–5°C portionsweise mit 2,28 g (60 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei 0–5°C wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und total eingedampft. Das Rohprodukt, 8,0 g gelbes Öl wird über 320 g Kieselgel (0,040–0,063) mit einem Gemisch von Toluol und Essigester (1:1) chromatographiert. Man erhält so ein 1:1-Gemisch von cis- und trans-4-Hydroxy-1-[(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester als farbloses Öl.

**Beispiel 22:** Eine Lösung von 5,2 g (15 mMol) cis-/trans-Gemisch von 4-Hydroxy-1-[(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester und 11,4 g (75 mMol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en in 100 ml Toluol wird unter Rühren bei 0–5°C tropfenweise mit einer Lösung von 2,06 g (18 mMol) Methansulfoclorid in 20 ml Toluol versetzt. Anschließend läßt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 18 Stunden bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wird mit Eis-wasser versetzt und die organische Phase mit 2 n-Salzsäure extrahiert. Die vereinigten salzsauren Extrakte werden mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand (4,85 g) wird über 240 g Kieselgel (0,040–0,063) mit Toluol/Essigester (9:1) chromatographiert, wobei man 1-[(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-1-yl)-methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester als hellgelbes Öl erhält. Das mit Salzsäure in Diäthyläther hergestellte Hydrochlorid kristallisiert aus Äthanol/Diäthyläther Smp. 177–179°C (Zers.).

**Beispiel 23:** In eine Lösung von 5,45 g (15 mMol) N-[(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)methyl]imino-di(3-propionsäure)dimethylester, in 55 ml Dimethylformamid, werden 0,86 g (18 mMol) Natriumhydrid-Dispersion (50% in Öl) unter Rühren bei Raumtemperatur in 2 Portionen zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird nach 2stündigem Rühren im Hochvakuum total eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird mit kalter 2 n-Salzsäure versetzt und mit Diäthyläther extrahiert. Die wäßrigen salzsauren Extrakte werden vereinigt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird in heißem Aceton gelöst, mit Diäthyläther bis zur Trübung versetzt, worauf beim Abkühlen 4-Hydroxy-1-[(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester-hydrochlorid bzw. 1-[(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester-hydrochlorid vom Smp. 167–169°C auskristallisiert.

**Das Ausgangsmaterial kann man z. B. folgendermaßen herstellen:**

Zu einer Suspension von 3,79 g (100 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 160 ml absolutem Diäthyläther wird innerhalb von 30 Minuten eine Lösung von 23,43 g (100 mMol) 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalin-2-carbonsäureäthylester in 160 ml absolutem Tetrahydrofuran unter Rühren, bei Raumtemperatur zugetropft. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 3,8 ml Wasser, 3,8 ml Natronlauge (15%) und 11,4 ml Wasser zersetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgenutscht und das Filtrat am Vakuum zur Trockene eingedampft. Der ölige Rückstand wird in Diäthyläther gelöst, mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Man erhält 7-Methoxy-1,2,3,4-naphthalin-2-methanol als gelbes Öl.

Eine Lösung von 19,2 g (100 mMol) 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-methanol in 80 ml absolutem Pyridin wird unter Rühren bei Raumtemperatur mit 20,96 g (110 mMol) p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt, wobei die leicht exotherme Reaktion mit einem Eisbad bei Raumtemperatur gehalten wird. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur ausgerührt und nun mit Eiswasser verdünnt und mit Diäthyläther extrahiert. Die organische Phase wird eiskalt mit 2 n-Salzsäure und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene Öl wird aus Diäthyläther/Pentan kristallisiert, wobei man p-Toluolsulfonsäure(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-ylmethyl)ester vom Smp. 64–66°C erhält.

Eine Lösung von 13,86 g (40 mMol) p-Toluolsulfonsäure(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-ylmethyl)ester in 200 ml Äthanol wird mit einer Lösung von 3,9 g Natriumazid in 10 ml Wasser versetzt und während 18 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wird der Alkohol unter vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält (7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)-methylazid als gelbes Öl.

Eine Lösung von 6,51 g (30 mMol) (7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)methylazid in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran wird innerhalb von 30 Minuten bei Raumtemperatur zu einer gerührten Suspension von 1,14 g (30 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absolutem Diäthyläther, zugetropft. Nach 2 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 1,14 ml Wasser, 1,14 ml Natronlauge (15%) und 3,4 ml Wasser hydrolysiert. Der entstandene Niederschlag wird abgenutscht und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene Öl wird in Diäthyläther gelöst und mit 2 n-Salzsäure aufgenommen. Die vereinigten salzsauren Extrakte werden unter Eiskühlung mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-ylmethylamin als gelbes Öl, Smp. des Hydrochlorides 205–206°C.

Einer Lösung von 3,82 g (20 mMol) 7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-ylmethylamin in 60 ml Methanol wird mit 3,78 g Acrylsäuremethylester versetzt und 18 Stunden bei 65°C gerührt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält N-[(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)-methyl]imino-di(3-propionsäure)dimethylester als rötliches Öl.

**Beispiel 24:** Eine Lösung von 5,19 g (15 mMol) p-Toluolsulfonsäure-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-ylmethyl)ester in 75 ml Dimethylformamid wird zuerst mit 3,66 g (16,5 mMol) 1,2,5,6-Tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester-hydrobromid (Guvacolin-hydrobromid) und anschließend mit 6,78 g (52,5 mMol) N-Äthyl-N,N-diisopropyl-amin versetzt. Das Gemisch wird 18 Stunden bei 60°C gerührt und dann im Hochvakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Diäthyläther extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und mit 2 n-Salzsäure ausgezogen. Die Salzsäure-Extrakte werden kalt mit Natronlauge (30%ig) alkalisch gestellt, mit Dichlormethan extrahiert, worauf die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft werden. Man erhält 1-[(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester als hellgelbes Öl. Das mit Salzsäure in Diäthyläther hergestellte Hydrochlorid kristallisiert aus Aceton/Diäthyläther mit dem Smp. 161–163°C.

**Beispiel 25:** Eine Lösung von 2,81 g Diisopropylamin in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran wird bei 0–5°C mit 17,4 ml n-Butyllithium in Hexan versetzt. Man läßt 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren, kühlt erneut auf –15°C und versetzt mit einer Lösung von 6,13 g (25 mMol) 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]piperidin-4-on in 30 ml Tetrahydrofuran. Nach 15 Minuten tropft man eine Lösung von 3,05 g (28 mMol) Trimethylchlorsilan in 15 ml Tetrahydrofuran ein. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur rühren, filtriert und dampft unter Vakuum zur Trockne ein. Man erhält so 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-trimethylsilyloxy-1,2,5,6-tetrahydropyridin als hellgelbes Öl.

Eine auf 0°C gekühlte Lösung von 2,3 g (24 mMol) Chlorameisensäureäthylester und 60 mg (2,4 mMol) wasserfreiem Zinkbromid in 50 ml trockenem Dichlormethan versetzt man tropfenweise mit 6,39 g (20 mMol) 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-trimethylsilyloxy-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin, gelöst in 50 ml Dichlormethan. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird 1 Stunde nachgerührt hierauf auf 150 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in 70 ml Äthanol gelöst und mit äthanolischer Salzsäurelösung angesäuert. Nach Versetzen mit Diäthyläther und Abkühlen kristallisiert 4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid bzw. 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid vom Smp. 181–182°C aus.

#### Das Ausgangsmaterial kann man z. B. folgendermaßen herstellen:

Eine Lösung von 12,11 g (50 mMol) Methansulfonsäure (5-methoxybenzocyclobuten-1-yl-methyl)ester in 100 ml Dimethylformamid wird zuerst mit 8,45 g (55 mMol) Piperidon-hydrochlorid-monohydrat und anschließend mit 22,62 g (175 mMol) N-Äthyl-N,N-diisopropyl-amin versetzt. Das Gemisch wird 18 Stunden bei 80°C gerührt und nach Erkalten unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Diäthyläther gelöst und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt und mit 2 n-Salzsäure extrahiert. Die Salzsäure-Extrakte werden vereinigt, kalt mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die Auszüge werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Man erhält ein dunkelbraunes Harz, welches mit Toluol/Äthylacetat (1:1) an 350 g Kieselgel (0,040–0,063 mm) chromatographisch gereinigt wird. Man erhält 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]piperidin-4-on als hellgelbes Öl.

Das mit Salzsäure in Diäthyläther hergestellte Hydrochlorid kristallisiert aus Aceton/Diäthyläther mit dem Smp. 162–163°C.

**Beispiel 26:** Zu einer Lösung von 10,48 g (30 mMol) N-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)-imino-di(3-propionsäure) dimethylester in 100 ml absolutem Dimethylformamid werden bei Raumtemperatur unter Rühren innerhalb von 30 Minuten 1,73 g (36 mMol) Natriumhydrid eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur ausgerührt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit kalter 2 n-Salzsäure versetzt und mit Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten wäßrigen-salzsauren Extrakte werden mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten Dichlormethanextrakte über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der ölige Rückstand wird heiß in Acetonitril gelöst, bis zur Trübung mit Diäthyläther versetzt, worauf beim Abkühlen das 4-Hydroxy-1-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin bzw. 1-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphth-2-yl)-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester-hydrochlorid vom Smp. 188–190°C (Zers.) aus kristallisiert.

**Das Ausgangsmaterial kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden:**

Eine Lösung von 4,43 g (25 mMol) 1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxynaphth-2-ylamin in 150 ml Methanol wird mit 4,73 g (55 mMol) Acrylsäuremethylester versetzt und 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Dann fügt man weitere 48 Stunden zum Rückfluß. Nach Erkalten wird das Reaktionsgemisch eingedampft, wobei man N-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)imino-di(3-propionsäure)dimethylester als rötliches Öl erhält.

**Beispiel 27:** Eine Suspension von 5,3 g (15 mMol) 4-Hydroxy-1-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester-hydrochlorid in 75 ml Methanol wird unter Rühren bei 0–5°C portionsweise mit 1,14 g (30 mMol) Natriumborhydrid versetzt. Es wird 1 Stunde bei 0–5°C ausgerührt und unter vermindertem Druck eingesetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält ein Gemisch von cis- und trans-4-Hydroxy-1-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)-piperidin-3-carbonsäure-methylester als gelbes Öl.

**Beispiel 28:** Eine Lösung von 4,15 g (13 mMol) des Gemisches von cis- und trans-4-Hydroxy-1-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)-piperidin-3-carbonsäuremethylester und 9,89 g (65 mMol) 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en in 90 ml Toluol wird unter Rühren bei 0–5°C tropfenweise mit einer Lösung von 1,78 g (15,5 mMol) Methansulfonsäurechlorid in 15 ml Toluol versetzt. Anschließend läßt man auf Raumtemperatur erwärmen und weitere 18 Stunden rühren. Das Reaktionsgemisch wird sodann mit Eiswasser versetzt und die organische Phase mit 2 n-Salzsäure extrahiert. Die vereinigten salzsauren Extrakte werden mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und wiederholt mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird an 190 g Kieselgel (0,040 bis 0,063) mit Toluol/Äthylacetat (1:1) chromatographisch gereinigt. Man erhält 1-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-naphth-2-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester als gelbes Öl, das aus Diäthyläther/Pentan kristallisiert; Smp. 65–66°C. Das mit Salzsäure in Diäthyläther hergestellte Hydrochlorid kristallisiert aus Aceton/Diäthyläther mit dem Smp. 210–212°C (Zers.).

**Beispiel 29:** 7,7 g (26 mMol) Methansulfonsäure[2-(6-methoxyindan-1-yl)äthyl]ester werden in 20 ml Toluol gelöst und bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 6,3 g (28,6 mMol) Guvacolin-hydrobromid und 12,7 g (57 mMol) N-Äthyl-N,N-diisopropylamin in 15 ml Dimethylformamid gegeben. Das Gemisch wird 3 Tage bei Raumtemperatur stehengelassen und anschließend unter vermindertem Druck bei 40–50°C vom Lösungsmittel befreit.

Der erhaltene Rückstand wird in 2 n-Salzsäure gelöst, mit Diäthyläther ausgeschüttelt und die saure wäßrige Lösung mit Natriumhydrogencarbonat unter Eiskühlung basisch gestellt. Das erhaltene Gemisch wird mit Diäthyläther ausgeschüttelt, die ätherischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der erhaltene 1-[2-(6-Methoxyindan-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester wird mit Cyclohexan an 6 g Kieselgel chromatographisch gereinigt und ergibt ein gelbes Öl.

Die Rohbase wird mit ätherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt und dieses aus Isopropanol/Diäthyläther umkristallisiert. Man erhält 1-[2-(6-Methoxyindan-1-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester-hydrochlorid, das bei 145–148°C schmilzt.

**Die Ausgangsstoffe werden z. B. wie folgt erhalten:**

15,7 g (76 mMol) 6-Methoxyindan-1-yllessigsäure werden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst. Dann wird unter Rühren bei 40–50°C mit einem Stickstoffstrom Diboran eingeleitet, erzeugt durch Eintropfen von 21,6 g (152 mMol) Bortrifluorid-ätherat in eine Suspension von 4,3 g (114 mMol) Natriumborhydrid in 60 ml Diäthylenglykol bei 40–60°C unter Rühren. Nach Beendigung der Diboranerzeugung (ca. 1 Stunde) wird die Reaktionslösung 8 Stunden am Rückfluß gehalten, mit einem Eisbad abgekühlt und langsam mit 140 ml einer 1 molaren Natriumdihydrogenphosphatlösung versetzt.

Das Gemisch wird unter vermindertem Druck eingeeengt, mit 50 ml 2 n-Natronlauge alkalisch gestellt und mit Diäthyläther ausgeschüttelt. Die ätherischen Lösungen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels erhält man rohes 2-(6-Methoxyindan-1-yl)äthanol als gelbliches, viskoses Öl.

5,0 g (26,0 mMol) rohes 2-(6-Methoxyindan-1-yl)äthanol werden in 50 ml Dichlormethan gelöst und unter Eiskühlung tropfenweise mit 3,6 g (31 mMol) Methansulfonsäurechlorid und 3,1 g (31 mMol) Triäthylamin versetzt. Das Gemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, vom ausgefallenen Triäthylammoniumchlorid abfiltriert und das Filtrat mit Eiswasser ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck bei 40°C eingedampft. Man erhält Methansulfonsäure-2-(6-methoxyindan-1-yl)äthylester, der ohne weitere Reinigung eingesetzt werden kann.

**Beispiel 30:** Eine Lösung von 4,05 g (15 mMol) von 4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäurenitril-hydrochlorid in 100 ml 95%igem Äthanol wird mit 1,5 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und 15 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird unter vermindertem Druck auf etwa 30 ml eingeeengt und diese Lösung in ein Gemisch von 5 n-Salzsäure und 20 ml Toluol eingegossen, worauf beim Rühren und Abkühlen 4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäureäthylester- bzw. 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid vom Smp. 181–182°C auskristallisiert.

Das Ausgangsmaterial kann man z. B. folgendermaßen herstellen: In Analogie zu Beispiel 1 kann man ausgehend von 3,6 g (22 mMol) 5-Methoxybenzocyclobuten-1-ylmethylamin und 2,4 ml (22 mMol) Acrylsäureäthylester in 70 ml Toluol bei Raumtemperatur 3-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-ylmethylamino)propionsäureäthylester-hydrochlorid vom Smp. 129–130°C herstellen.

30,16 g (0,1 Mol) 3-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-ylmethylamino)-propionsäureäthylester werden in 250 ml Äthanol mit 10,5 g (0,1 Mol) Triäthylamin und 5,84 g (0,11 Mol) Acrylnitril versetzt und 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird im Wasserstrahlvakuum eingeeengt, der Rückstand in Diäthyläther aufgenommen und mit Eiswasser neutralgewaschen. Die ätherische Lösung wird über Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und eingedampft; man erhält 3-(N-(2-Cyanoäthyl)-N-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-amino)propionsäureäthylester als gelbes Öl.

Man versetzt eine Suspension von 5,73 g Natriumhydrid (etwa 55%ig in Mineralöl) in 100 ml Tetrahydrofuran unter einer Stickstoffatmosphäre tropfenweise mit einer Lösung von 13,07 g (41,3 m Mol) 3-{N-(2-Cyanoäthyl)-N-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-amino}-propionsäureäthylester in 200 ml Tetrahydrofuran und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Nach Zusatz von 70 ml 2 n-Schwefelsäure erhält man eine gelbe Lösung. Diese versetzt man mit 300 ml Diäthyläther und 100 ml Wasser, wobei 2 Schichten entstehen. Die wäßrige Schicht wird dreimal mit je 100 ml Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, unter vermindertem Druck auf etwa 100 ml eingengt und in ein Gemisch von 80 ml 5 n-Salzsäure und 20 ml Toluol eingegossen, worauf beim Rühren und Abkühlen 4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäurenitril-hydrochlorid bzw. 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)-methyl]-4-oxopiperidin-3-carbonsäurenitril-hydrochlorid auskristallisiert.

**Beispiel 31:** Eine Lösung von 10,2 g (0,04 Mol) 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäurenitril in 200 ml 96%igem Äthanol wird mit 4 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird unter vermindertem Druck auf 50 ml eingengt, der Rückstand in 200 ml Dichlormethan und 100 ml Wasser verteilt und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase noch einmal mit 100 ml Dichlormethan nachgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird an 250 g Kieselgel chromatographisch gereinigt, mit äthanolischer Salzsäure ins Hydrochlorid überführt und aus Äthanol/Diäthyläther kristallisiert. Man erhält 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid vom Smp. 204,5 bis 205,5°C.

Das Ausgangsmaterial kann man z. B. folgendermaßen herstellen: 42,2 g (0,1 Mol) Methansulfonsäure-(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl-methyl)ester, 11,9 g (0,11 Mol) 1,2,5,6-Tetrahydropyridin-3-carbonsäurenitril und 15 g N-Äthyl-N,N-diisopropyl-amin werden unter Stickstoff in 250 ml Dimethylformamid gelöst und 16 Stunden gerührt. Man engt unter vermindertem Druck auf etwa 100 ml ein, fügt 300 ml Wasser hinzu und schüttelt dreimal mit je 150 ml Dichlormethan aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird durch Chromatographie an 500 g Kieselgel mit Toluol/Äthylacetat (19:1) als Laufmittel gereinigt. Man erhält 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäurenitril als gelbes Öl.

**Beispiel 32:** Eine Lösung von 19,1 g (50 m Mol) eines Gemisches von cis- und trans-4-Brom-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester und 8,2 g (0,1 Mol) wasserfreiem Natriumacetat in 100 ml Eisessig wird 16 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen engt man unter vermindertem Druck ein, verteilt zwischen Dichlormethan und wäßriger Natriumcarbonatlösung, trocknet die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat und dampft ein. Das erhaltene, ölige Gemisch von cis- und trans-4-Acetoxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester wird durch Chromatographie an 600 g Kieselgel (60, Merck) mit Trichlormethan/Methanol (98:2) als Laufmittel gereinigt. Das trans-Isomere wird zuerst, das cis-Isomere zuletzt isoliert. Von letzterem wird mit ätherischer Salzsäurelösung das Hydrochlorid bereitet. Sein Smp. beträgt 202–203°C.

**Das Ausgangsmaterial kann man z. B. folgendermaßen herstellen:** Unter Rühren werden 30,14 g (0,1 Mol) 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester portionsweise in 150 ml einer 33%igen Lösung von Bromwasserstoff in Eisessig eingetragen. Nach 18 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird unter vermindertem Druck eingengt und zwischen Dichlormethan und wäßriger Natriumcarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Man erhält ein Gemisch von cis- und trans-4-Brom-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester als gelbes Öl.

**Beispiel 33:** Man versetzt eine Suspension von 4,8 g Natriumhydrid (50%ige Suspension in Mineralöl) in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran mit einer Lösung von 11 g (0,1 Mol) Benzylalkohol in 100 ml Tetrahydrofuran und erhitzt nach Abklingen der Gasreaktion zum Rückfluß. Nach Erkalten fügt man tropfenweise eine Lösung von 30,14 g (0,1 Mol) 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäureäthylester in 200 ml Tetrahydrofuran hinzu und erhitzt erneut 5 Stunden zum Rückfluß. Nach Erkalten wird das Lösungsmittel eingedampft. Man erhält ein Gemisch von cis- und trans-4-Benzoyloxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester als Öl.

**Beispiel 34:** 10,24 g (25 m Mol) eines Gemisches von cis- und trans-4-Benzoyloxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]piperidin-3-carbonsäureäthylester werden in 150 ml 95% Ethanol gelöst, mit 2 g 10% Palladium auf Kohle versetzt und in einer Parr-Apparatur 12 Stunden bei Raumtemperatur hydriert. Das Reaktionsgemisch wird über Diatomenerde filtriert und zur Trockne eingedampft. Der Eindampfrückstand wird über 400 g Kieselgel mit Toluol/Essigester 19:1 als Laufmittel chromatographiert. Zunächst wird trans-4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]piperidin-3-carbonsäureäthylester und dann cis-4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]piperidin-3-carbonsäureäthylester isoliert. (Smp. des Hydrochlorids: 156–160°C).

**Beispiel 35:** In eine Lösung von 25,68 g (50 m Mol) 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-äthoxy-3-äthoxycarbonylpyridiniumtosylat in 250 ml 96%igen Äthanol wird in einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C innerhalb von 30 Minuten 3,3 g Natriumborhydrid eingetragen. Nach 1 Stunde Rühren bei 0°C und 2 Stunden bei Raumtemperatur wird die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand mit 70 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 100 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit einem Gemisch von 80 ml 5 n-Salzsäure und 20 ml Toluol versetzt, worauf beim Rühren und Abkühlen 4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,4,5-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid, bzw. 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid vom Smp. 181–182°C auskristallisieren.

**Das Ausgangsmaterial kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden:**

Man versetzt eine Lösung von 31,84 g (0,1 Mol) p-Toluolsulfonsäure-(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methylester in 150 ml 95%igem Äthanol mit 19,52 g 4-Äthoxynikotinsäureäthylester und rührt 3 Tage bei Raumtemperatur. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wird 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)-methyl]-3-äthoxycarbonyl-4-äthoxy-pyridinium-tosylat als hellgelber Schaum erhalten.

**Beispiel 36:** Man versetzt eine Lösung von 2,43 g (45 mMol) Natriummethanolat in 15 ml Dimethylformamid mit einer Lösung von 12,78 g (40 mMol) 3-[N-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-ylmethyl)-N-(3-oxopropyl)-amino]propionsäureäthylester in 100 ml Dimethylformamid und rührt 3 Stunden bei 40°C. Hierauf wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft und der Rückstand durch Chromatographie an 400 g Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol (95:5) in die Komponenten aufgetrennt. Zuerst wird trans-4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester und hierauf cis-4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester, dessen Hydrochlorid einen Smp. von 156–160°C aufweist, isoliert.

**Das Ausgangsmaterial kann z. B. folgendermaßen hergestellt werden:**

30,16 g (0,1 Mol) 3-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-ylmethylamino)-propionsäureäthylester-hydrochlorid werden in 250 ml Dioxan mit 10,5 g (0,1 Mol) Triäthylamin und 20 g (0,11 Mol) 2-(2-Bromäthyl)-1,3-dioxolan 20 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dem Erkalten wird das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand in Diäthyläther aufgenommen und mit Eiswasser neutral gewaschen. Die ätherische Lösung wird über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft, worauf man 3-[N-(1,3-Dioxolan-2-yl)-N-(5-methoxybenzocyclobuten-1-ylmethyl)-amino]propionsäureäthylester als gelbes Öl isoliert. Eine Lösung von 21,8 g (60 mMol) desselben in 300 ml Dichlormethan wird mit 200 g Kieselgel, welches nach J. M. Conia et al.: *Synthesis* 1978, 63 mit 10% wäßriger Oxalsäurelösung imprägniert wurde, versetzt und die Suspension 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren wäscht man mit 5% wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat und dampft unter vermindertem Druck ein. Der Eindampfrückstand wird zur Reinigung über 600 g Kieselgel mit Toluol/Äthylacetat (19:1) als Laufmittel chromatographiert. Man erhält 3-[N-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-ylmethyl)-N-(3-oxopropyl)-amino]propionsäureäthylester als gelbes Öl.

**Beispiel 37:** 2 g (5,7 mMol) 4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid werden in 80 ml Dichlormethan bei –80°C unter Argon vorgelegt. Unter Rühren wird 1,08 ml (11,3 mMol) Bortribromid zudosiert. Nach 30 Minuten bei –80°C wird das Reaktionsgemisch unter Rühren innerhalb von 2 Stunden allmählich auf +5°C erwärmt. Dann wird vorsichtig mit 40 ml Äthanol versetzt und anschließend im Wasserstrahlvakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 150 ml Äthanol gelöst und erneut im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Dies wird noch zweimal wiederholt. Der erhaltene Rückstand wird dann aus Äthanol/Diäthyläther kristallisiert. Man erhält 4-Hydroxy-1-[(5-hydroxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester- bzw. 1-[(5-Hydroxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrobromid vom Smp. 192–194°C.

**Beispiel 38:** In Analogie zu Beispiel 1 kann man ausgehend von 24 g (72 mMol) N-(Benzocyclobuten-1-ylmethyl)imino-di(3-propionsäure)diäthylester und 4,7 g (94 mMol) Natriumhydrid (50% Dispersion in Mineralöl) in 650 ml Toluol 4-Hydroxy-1-[(benzocyclobuten-1-yl)-methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid bzw. 1-[(Benzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid vom Smp. 182–183°C herstellen.

Das Ausgangsmaterial, N-[(Benzocyclobuten-1-yl)methyl]imino-di(3-propionsäure)diäthylester (Hydrochlorid: Smp. 87–89°C), kann man ausgehend von 15 g (114 mMol) Benzocyclobuten-1-ylmethylamin und 37 ml (340 mMol) Acrylsäureäthylester in 200 ml Äthanol analog wie in Beispiel 1 beschrieben herstellen.

**Beispiel 39:** In Analogie zu Beispiel 1 kann man ausgehend von 1,9 g (39 mMol) Natriumhydrid (50% Dispersion in Mineralöl) und 11 g (30 mMol) N-(5-Methoxy-1-methyl-benzocyclobuten-1-ylmethyl)-iminodi(3-propionsäure)diäthylester-hydrochlorid in 280 ml Toluol 4-Hydroxy-[(5-methoxy-1-methyl-benzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäureäthylester- bzw. 1-[(5-Methoxy-1-methyl-benzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid vom Smp. 108°C herstellen.

**Das Ausgangsmaterial kann z. B. folgendermaßen erhalten werden:**

5 g (29 mMol) 5-Methoxy-1-methyl-benzocyclobuten-1-carbonsäurenitril werden in 50 ml Äthanol gelöst und mit 5 g (290 mMol) flüssigem Ammoniak und 1 g Raney-Nickel versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei 90°C und 10<sup>7</sup> Pa hydriert. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird über Diatomeenerde filtriert und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Äthanol aufgenommen, mit Salzsäure in das Hydrochlorid überführt und durch Zugabe von Diäthyläther kristallisiert. Man erhält so 5-Methoxy-1-methyl-benzocyclobuten-1-ylmethylammoniumchlorid von Smp. 159–160°C.

N-(5-Methoxy-1-methyl-benzocyclobuten-1-ylmethyl)imino-di(3-propionsäure)diäthylester-hydrochlorid vom Smp. 122–125°C kann analog wie in Beispiel 1 beschrieben ausgehend von 10 g (56 mMol) 5-Methoxy-1-methyl-benzocyclobuten-1-ylmethylamin und 18 ml (169 mMol) Acrylsäureäthylester in 100 ml Äthanol erhalten werden.

**Beispiel 40:** Analog zu Beispiel 3 erhält man cis-4-Hydroxy-1-[(benzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid vom Smp. 147–148°C, indem man 3,2 g (10 mMol) 4-Hydroxy-1-[(benzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid unter Zusatz von 400 mg Platinoxid in 100 ml Äthanol bei 4 · 10<sup>5</sup> Pa hydriert.

**Beispiel 41:** In Analogie zu Beispiel 1 kann man ausgehend von 5,9 g (16 mMol) N-(Benzocyclobuten-1-yl)imino-di(3-propionsäure)diäthylester und 1 g einer 50%igen Suspension von Natriumhydrid in Toluol 4-Hydroxy-1-(benzocyclobuten-1-yl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid bzw. 1-(Benzocyclobuten-1-yl)-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid vom Smp. 208–209°C herstellen.



Das Ausgangsmaterial, N-(Benzocyclobuten-1-yl)imino-di(3-propionsäure)diäthylester, kann in analoger Weise, wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt werden;  $R_f = 0,3$ , Hexan/Essigsäureäthylester (4:1), wobei man von 3,5 g (29 mMol) Benzocyclobuten-1-ylamin und 9,6 ml (88 mMol) Acrylsäureäthylester in 100 ml Äthanol ausgeht.

**Beispiel 42:** 2 g (5,6 mMol) cis-4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid und 20 ml Essigsäureanhydrid werden in 100 ml Toluol 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann werden zum abgekühlten Reaktionsgemisch 200 ml Eiswasser zugegeben und 30 Minuten verrührt. Mit 2 n-Natronlauge wird auf pH 10 alkalisch gestellt und dann die Toluol-Phase abgetrennt. Die Wasserphase wird zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wird über die 10fache Menge Kieselgel mit Diäthyläther als Laufmittel chromatographisch gereinigt. Das gereinigte Produkt wird ins Hydrochlorid überführt und aus Äthanol/Diäthyläther kristallisiert. Man erhält cis-4-Acetyloxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)-methyl]piperidin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid vom Smp. 202–203°C.

**Beispiel 43:** Analog zu Beispiel 5 kann man ausgehend von 9,2 g (32 mMol) cis-4-Hydroxy-1-[(benzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester, 9 ml (64 mMol) Triäthylamin, 4,3 g (35 mMol) 4-Dimethylaminopyridin, 2,7 ml (35 mMol) Methansulfonsäurechlorid in 100 ml Dichlormethan und nachfolgende Behandlung mit 10 g Kaliumhydroxid in 140 ml Äthanol bei Raumtemperatur 1-[(Benzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid vom Smp. 157–158°C herstellen.

**Beispiel 44:** 3,8 g (13 mMol) trans-4-Hydroxy-1-[(benzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylester, 3,6 ml (26 mMol) Triäthylamin und 1,8 g (14 mMol) 4-Dimethylaminopyridin werden in 100 ml Dichlormethan vorgelegt. Dazu werden bei Raumtemperatur 1,1 ml Methansulfonsäurechlorid gegeben. Man rührt 30 Stunden nach, verdünnt das Reaktionsgemisch mit Dichlormethan, wäscht 3mal mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Das Rohprodukt wird chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Das gereinigte Produkt wird mit äthanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt und durch Zugabe von Diäthyläther auskristallisiert.

Man erhält trans-1-[(Benzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-methansulfonyloxy-piperidin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid vom Smp. 145–146°C.

Das Ausgangsmaterial wird in Analogie zu Beispiel 4 hergestellt, wobei man von 8 g (28 mMol) 4-Hydroxy-1-[(benzocyclobuten-1-yl)-methyl]-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-carbonsäureäthylester und 0,55 g (14 mMol) Natriumborhydrid in 160 ml 50%igem wäßrigem Äthanol ausgeht.

**Beispiel 45:** 1 g (2,8 mMol) cis-4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid und 20 ml 25%iger wäßriger Ammoniak werden mit 5 ml Äthanol bei 60°C im Bombenrohr 8 Stunden verrührt. Das Reaktionsgemisch wird dann mit Wasser verdünnt und zweimal mit Trichlormethan extrahiert. Die Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Rohprodukt wird in Methanol gelöst, mit Methansulfonsäure auf pH 3 titriert und durch Zugabe von Diäthyläther auskristallisiert. Man erhält 4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-piperidin-3-carbonsäureamid-methansulfonat vom Smp. 167–177°C.

**Beispiel 46:** Analog zu Beispiel 1 kann man ausgehend von 1 g (20 mMol) Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Mineralöl) und 5,7 g (15,5 mMol) N-[(5-Chlorbenzocyclobuten-1-yl)methyl]imino-di(3-propionsäure)diäthylester in 180 ml Toluol 4-Hydroxy-1-[(5-chlorbenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid bzw. 1-[(5-Chlorbenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid vom Smp. 161–163°C herstellen. Das Ausgangsmaterial, N-[(5-Chlor-benzocyclobuten-1-yl)methyl]imino-di(3-propionsäure)diäthylesterhydrochlorid vom Smp. 97–99°C, kann analog wie in Beispiel 1 beschrieben ausgehend von 4 g (24 mMol) 5-Chlorbenzocyclobuten-1-ylmethylamin und 7,8 ml (72 mMol) Acrylsäureäthylester in 80 ml Äthanol hergestellt werden.

Das dazu benötigte 5-Chlorbenzocyclobuten-1-ylmethylamin, Smp. des Hydrochlorids: 240–241°C, kann in Analogie zu Beispiel 6 ausgehend von 5 g (31 mMol) 5-Chlor-benzocyclobuten-1-carbonsäurenitril und 4,6 ml (46 mMol) Boran/Dimethylsulfid (10molar in Tetrahydrofuran) in 100 ml Tetrahydrofuran hergestellt werden.

**Beispiel 47:** In Analogie zu Beispiel 1 kann ausgehend von 1,7 g (36 mMol) Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Mineralöl) und 10 g (27 mMol) N-[(4-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]imino-di(3-propionsäure)diäthylester in 220 ml Toluol 4-Hydroxy-1-[(4-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid bzw. 1-[(4-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid vom Smp. 149–151°C hergestellt werden.

**Das Ausgangsmaterial kann in Analogie zu Beispiel 1 wie folgt hergestellt werden:**

Aus 6,2 g (38 mMol) 4-Methoxybenzocyclobuten-1-ylmethylamin und 12 ml (112 mMol) Acrylsäureäthylester erhält man N-[(4-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]imino-di(3-propionsäure)diäthylester als viskoses Öl;  $R_f = 0,3$ , Hexan/Essigsäureäthylester (4:1).

Das dazu benötigte 4-Methoxybenzocyclobuten-1-ylmethylamin, Smp. des Hydrochlorides: 208–210°C, kann analog wie in Beispiel 6 beschrieben aus 13 g (80 mMol) 4-Methoxybenzocyclobuten-1-carbonsäurenitril und 12 ml (12 mMol) Boran/Dimethylsulfid (10molar in Tetrahydrofuran) in 70 ml Tetrahydrofuran hergestellt werden.

**Beispiel 48:** Analog zu Beispiel 1 kann man ausgehend von 1,1 g (23 mMol) Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Mineralöl) und 6,6 g (17,5 mMol) N-[(5-Methoxy-3-methyl-benzocyclobuten-1-yl)methyl]imino-di(3-propionsäure)diäthylester in 230 ml Toluol 4-Hydroxy-1-[(5-methoxy-3-methyl-benzocyclobuten-1-yl)methyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid bzw. 1-[(5-Methoxy-3-methyl-benzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylesterhydrochlorid von Smp. 160–162°C herstellen.



**Das Ausgangsmaterial kann in Analogie zu Beispiel 1 wie folgt hergestellt werden:**

Aus 4,1 g (23 mmol) 5-Methoxy-3-methyl-benzocyclobuten-1-ylmethylamin und 7,5 ml (69,5 mmol) Acrylsäureäthylester erhält man N-[(5-Methoxy-3-methyl-benzocyclobuten-1-yl)methyl]imino-di(3-propionsäure)diäthylester als viskoses Öl;  $R_f = 0,32$ , Hexan/Essigsäureäthylester (4:1).

Das Ausgangsmaterial kann in Analogie zu Beispiel 6 durch Hydrierung von 4,4 g (25 mmol) 5-Methoxy-3-methyl-benzocyclobuten-1-carbonsäurenitril mit 0,5 g Raney-Nickel und 5 g Ammoniak in 50 ml Äthanol hergestellt werden; Smp. des Hydrochlorides: 228–229°C.

**Beispiel 49:** In Analogie zu Beispiel 1 kann man ausgehend von 110 mg (2,3 mmol) Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Mineralöl) und 580 mg (1,5 mmol) N-[2-(5-Methoxy-benzocyclobuten-1-yliden)äthyl]imino-di(3-propionsäure)diäthylester in 60 ml Toluol 4-Hydroxy-1-[2-(5-methoxybenzocyclobuten-1-yliden)äthyl]-1, 2, 5, 6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid bzw. 1-[2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yliden)äthyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid vom Smp. 167–169°C herstellen.

**Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:**

10 g (63 mmol) 5-Methoxybenzocyclobuten-1-carbonsäurenitril werden bei –60°C unter Argon in 200 ml Tetrahydrofuran vorgelegt. Unter Rühren werden 75 ml (75 mmol) einer 1-molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan langsam zugetropft. Dann läßt man das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmen und läßt weitere 4 Stunden rühren. Bei Raumtemperatur werden dann 500 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugesetzt und 40 Minuten nachgerührt. Man versetzt mit 220 ml 5%iger Schwefelsäure und extrahiert zweimal mit Diäthyläther. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird an der zehnfachen Menge Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält 5-Methoxy-benzocyclobuten-1-carboxaldehyd,  $R_f = 0,23$ , Hexan/Essigsäureäthylester (9:1).

5,5 g (34 mmol) 5-Methoxybenzocyclobuten-1-carboxaldehyd und 13,8 g (42 mmol) Caesiumcarbonat werden in 55 ml Dioxan unter Argon vorgelegt. Unter Rühren werden 8,7 g (39 mmol) Phosphonoessigsäuretriäthylester zugegeben und anschließend 2 Stunden auf 89°C erwärmt. Dann wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, in Dichlormethan aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt. Man erhält 3-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)acrylsäureäthylester;  $R_f = 0,5$ , Hexan/Diäthyläther (4:1).

7,3 g (31,5 mmol) 3-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)-acrylsäureäthylester werden in 140 ml 50% wäbrigem Äthanol mit 7 g (125 mmol) Kaliumhydroxid 5 Stunden bei 50°C verrührt. Dann wird das Reaktionsgemisch mit konzentrierter Salzsäure auf pH 1 gestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Kieselgel chromatographisch gereinigt und dann aus Diäthyläther/Hexan kristallisiert. Man erhält so 3-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yliden)propionsäure vom Smp. 134–137°C.

2,1 g (10 mmol) 3-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yliden)propionsäure und 1,4 ml (10 mmol) Triäthylamin werden in 20 ml Toluol unter Argon vorgelegt. Dazu gibt man 2,2 ml (10 mmol) Diphenylphosphorylazid und erwärmt unter Rühren 30 Minuten auf 80°C. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen, gibt 2,9 ml (20 mmol) 2-Trimethylsilyläthanol hinzu und erwärmt 7 Stunden auf 80°C. Dann wird das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeeengt. Der ölige Rückstand wird in Diäthyläther aufgenommen, mit Wasser und 2n-Natronlauge gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an einer Kieselgelsäure chromatographisch gereinigt, mit 10 ml (10 mmol) einer 1-molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran 2 Stunden bei 50°C verrührt und dann zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mit n-Pentan/Wasser (1:1) kräftig verrührt. Die n-Pentan-Phase wird abgetrennt und verworfen. Die Wasser-Phase wird mit Ammoniumchlorid auf pH 8 gestellt, worauf kristallines Produkt ausfällt. Dieses wird abgenutscht. Die Mutterlauge wird mit Kochsalz gesättigt, worauf ein weiteres Produkt auskristallisiert. Die Kristallisate werden vereinigt, in Trichlormethan/-Methanol (1:1) aufgenommen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der kristalline Rückstand wird mit Diäthyläther verrührt und anschließend filtriert. Man erhält 2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yliden)äthylamin vom Smp. 238–240°C.

580 mg (3,3 mmol) 2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yliden)äthylamin werden in analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben in 20 ml Äthanol mit 1,1 ml (9,9 mmol) Acrylsäureäthylester zu N-[2-(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yliden)äthyl]imino-di(3-propionsäure)diäthylester;  $R_f = 0,14$ , Hexan/Essigsäureäthylester (4:1) umgesetzt.

**Beispiel 50:** In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man ausgehend von N-(6-Methoxyindan-2-yl)methyl]imino-di(3-propionsäure)diäthylester den 4-Hydroxy-1-[(6-methoxyindan-2-yl)methyl]-1, 2, 5, 6-tetrahydropyridin- bzw. 1-[(6-Methoxyindan-2-yl)-methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester und dessen Hydrochlorid.

Das Ausgangsmaterial kann man z. B. ausgehend von 6-Methoxyindan-1-on durch  $\alpha$ -Metallierung und Umsetzung mit Chlorameisensäuremethylester zum 6-Methoxy-1-oxo-indan-2-carbonsäuremethylester, Hydrierung desselben zu 6-Methoxyindan-2-carbonsäuremethylester, Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zum 6-Methoxyindan-2-methanol, Überführung desselben mittels Methansulfonsäurechlorid/Natriumazid und erneute Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid und Umsetzung des erhaltenen 6-Methoxyindan-2-ylmethylamins mit der doppeltmolaren Menge Acrylsäureäthylester erhalten.

**Beispiel 51:** In analoger Weise wie in Beispiel 29 beschrieben erhält man durch Umsetzung von Methansulfonsäure(6-methoxyindan-2-yl-methyl)ester, erhältlich aus 6-Methoxyindan-2-methanol (vergl. Beispiel 50), mit Guvacolin-hydrobromid und N-Aethyl-N,N-diisopropyl-amin den 1-[(6-Methoxyindan-2-yl)methyl]-1, 2, 5, 6-tetrahydropyridin-3-carbonsäuremethylester und sein Hydrochlorid.

**Beispiel 52:** In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man ausgehend von 6-Methoxyindan-2-ylamin, erhältlich ausgehend von 6-Methoxyindan-2-carbonsäuremethylester über 6-Methoxyindan-2-carbonsäureazid und Curtius-Abbau, und Acrylsäuremethylester den 4-Hydroxy-1-(6-methoxyindan-2-yl)-1, 2, 5, 6-tetrahydro-pyridin- bzw. 1-(6-Methoxyindan-1-yl)-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester und sein Hydrochlorid und aus diesem analog wie in den Beispielen 27 und 28 beschrieben 1-(6-Methoxyindan-2-yl)-1, 2, 5, 6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester und sein Hydrochlorid.

**Beispiel 53:** Durch katalytische Hydrierung von 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1, 2, 5, 6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäure-äthylester erhält man 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]piperidin-3-carbonsäureäthylester und durch Verseifung desselben 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]piperidin-3-carbonsäure sowie jeweils deren Hydrochloride.

**Beispiel 54:** Eine Lösung von 7,27 g (30 mMol) Methansulfonsäure-(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methylester in 60 ml Dimethylformamid wird zuerst mit 5,66 g (36 mMol) Piperidin-3-carbonsäureäthylester und anschließend mit 9,70 g (75 mMol) N-Aethyl-N,N-diisopropyl-amin versetzt. Das Gemisch wird 18 Stunden bei 60°C gerührt und nach Erkalten im Hochvakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Diäthyläther aufgenommen, mit Wasser gewaschen und die organische Phase mit 2n-Salzsäure extrahiert. Die Salzsäureextrakte werden vereinigt, kalt mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft. Man erhält 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)-methyl]piperidin-3-carbonsäureäthylester als gelbes Öl.

Das mit Salzsäure in Diäthyläther hergestellte Hydrochlorid kristallisiert aus Äthanol/Diäthyläther mit dem Smp. 193–195°C (Zers.)

**Beispiel 55:** Eine Lösung von 5,10 g (15 mMol) 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid in 60 ml Äthanol wird mit 31,5 ml (31,5 mMol) n-Natronlauge versetzt. Nach 5 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 40 ml Wasser zugegeben, das Gemisch auf 50°C–60°C erwärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach Erkalten wird die Lösung mit 15 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml heißem Aceton aufgenommen und vom unlöslichen Natriumchlorid getrennt. Nach Konzentrieren der Acetonlösung auf 50 ml kristallisiert das 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]piperidin-3-carbonsäure-hydrochlorid vom Smp. 195–198°C aus.

**Beispiel 56:** Tabletten, enthaltend 25 mg Wirkstoff, z. B. 4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1, 2, 5, 6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid bzw. 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid, können folgendermaßen hergestellt werden:

**Bestandteile (für 1 000 Tabletten)**

Wirkstoff	25,0g
Lactose	100,7g
Weizenstärke	7,5g
Polyethylenglykol 6000	5,0g
Talkum	5,0g
Magnesiumstearat	1,8g
entmineralisiertes Wasser	q. s.

**Herstellung:** Sämtliche festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann werden der Wirkstoff, die Lactose, das Talkum, das Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 40 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyethylenglykols in 100 ml Wasser hinzugegeben. Der erhaltene Stärkekleister wird zu der Hauptmenge hinzugegeben und das Gemisch, wenn nötig unter Hinzufügen von Wasser, granuliert. Das Granulat wird über Nacht bei 35°C getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 6 mm Durchmesser verpreßt.

**Beispiel 57:** Tabletten, enthaltend 50 mg des Wirkstoffs, z. B. 4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1, 2, 5, 6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid bzw. 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid, werden wie folgt hergestellt:

**Zusammensetzung (für 10 000 Tabletten)**

Wirkstoff	500,00g
Lactose	140,80g
Kartoffelstärke	274,70g
Stearinsäure	10,00g
Talk	50,00g
Magnesiumstearat	2,50g
Kolloidales Siliciumdioxid	32,00g
Ethanol	q. s.

Ein Gemisch des Wirkstoffs, der Lactose und 194,70 g Kartoffelstärke wird mit einer ethanolischen Lösung der Stearinsäure befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man die restliche Kartoffelstärke, den Talk, das Magnesiumstearat und das kolloidale Siliciumdioxid zu und preßt die Mischung zu Tabletten von je 0,1 g Gewicht, die gewünschtenfalls mit Teilerben zur feineren Anpassung der Dosierung versehen sein können. In analoger Weise können 100 mg Wirkstoff eingearbeitet werden.

**Beispiel 58:** Kapseln, enthaltend 0,025 g des Wirkstoffs, z. B. 4-Hydroxy-1-[(5-methoxybenzocyclobuten-1-yl)methyl]-1, 2, 5, 6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid bzw. 1-[(5-Methoxybenzocyclobuten-1-yl)-ethyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäureäthylester-hydrochlorid, können wie folgt hergestellt werden:

**Zusammensetzung** (für 1000 Kapseln)

Wirkstoff	25,00g
Lactose	249,00g
Gelatine	2,00g
Maisstärke	10,00g
Talk	15,00g
Wasser	q. s.

Man mischt den Wirkstoff mit der Lactose, befeuchtet die Mischung gleichmäßig mit einer wässrigen Lösung der Gelatine und granuliert sie durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,2 bis 1,5 mm. Das Granulat mischt man mit der getrockneten Maisstärke und dem Talk und füllt Portionen von 300 mg in Hartgelatine kapseln (Größe 1) ab.

**Beispiel 59:** In analoger Weise wie in den Beispielen 56 bis 58 beschrieben können auch pharmazeutische Präparate, enthaltend eine andere Verbindung der Formel I, beispielsweise gemäß den Beispielen 1 bis 55, hergestellt werden.