



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 18 148 T2 2005.07.28

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 119 570 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 18 148.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP99/07420

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 950 628.0

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 00/20423

(86) PCT-Anmeldetag: 01.10.1999

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 13.04.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 01.08.2001

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 16.06.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 28.07.2005

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: C07D 495/04

C07D 491/048, A61K 31/4355,  
A61K 31/4353

(30) Unionspriorität:

98203371 06.10.1998 EP

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, BE

(72) Erfinder:

KENNIS, Edmond, Ludo, B-2340 Beerse, BE;  
MERTENS, Carolus, Josephus, B-2340 Beerse,  
BE; BRAEKEN, Mirielle, B-2340 Beerse, BE

(54) Bezeichnung: TRIZYCLISCHE DELTA3-PYRIDINE ALS ARZNEIMITTEL

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

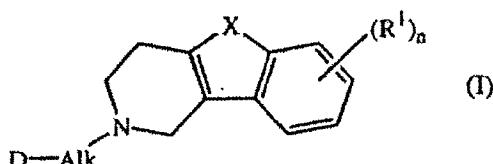
**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft tricyclische Δ3-Piperidine mit zentraler α<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Antagonistenwirkung sowie deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Zusammensetzungen und ihre Verwendung als Arzneimittel.

**[0002]** Zentrale α<sub>2</sub>-Adrenozeptor-Antagonisten erhöhen bekanntlich die Noradrenalin-Ausschüttung, indem sie präsynaptische α<sub>2</sub>-Rezeptoren, die auf die Ausschüttung des Neurotransmitters inhibierend wirken, blockieren. Durch Erhöhung der Noradrenalkonzentrationen können α<sub>2</sub>-Antagonisten zur Behandlung oder Prophylaxe von Depression, kognitiven Störungen, Morbus Parkinson, Diabetes mellitus, sexueller Dysfunktion und Impotenz, erhöhtem Augeninnendruck und mit gestörter Peristaltik in Zusammenhang stehenden Krankheiten im klinischen Bereich verwendet werden, da alle diese Beschwerden mit einem Noradrenalinmangel im zentralen oder peripheren Nervensystem verbunden sind.

**[0003]** In der EP-A-206225 werden Verbindungen offenbart, die auf das zentrale Nervensystem wirken und eine an eine Indoleinheit gebundene tricyclische Piperidineinheit enthalten.

**[0004]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind neu und haben eine spezifische und selektive Bindungsaffinität zu den verschiedenen bekannten Subtypen der α<sub>2</sub>-Adrenozeptoren, d. h. dem α<sub>2A</sub>- , α<sub>2B</sub>- und α<sub>2C</sub>-Adrenozeptor.

**[0005]** Die vorliegende Erfindung betrifft die Verbindungen der Formel



und deren N-Oxidformen, pharmazeutisch unbedenkliche Additionssalze und stereochemisch isomere Formen, wobei:

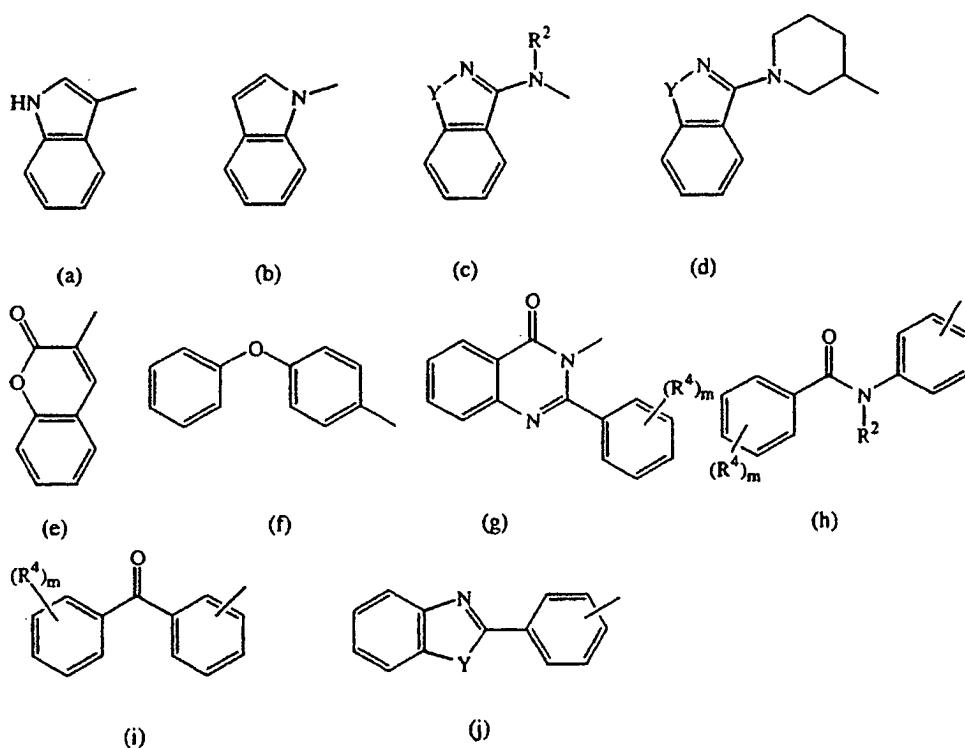
Alk für C<sub>1-6</sub>-Alkandiyl steht;

n für 1 oder 2 steht;

X für -O-, -S-, -S(=O)- oder -S(=O)<sub>2</sub>- steht;

die Reste R<sup>1</sup> jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Nitro, Hydroxy oder C<sub>1-4</sub>-Alkyloxy stehen;

D für einen Rest der Formel



steht, wobei

die Indices m jeweils unabhängig voneinander für 0, 1 oder 2 stehen;  
 die Reste Y jeweils unabhängig voneinander für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S- oder -NR<sup>3</sup>- stehen;  
 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen; und  
 die Reste R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander für Halogen oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen.

**[0006]** In den vorhergehenden Definitionen steht der Ausdruck „Halogen“ allgemein für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Der Ausdruck „C<sub>1-4</sub>-Alkyl“ definiert geradkettige und verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, 1-Methylethyl, 1,1-Dimethylethyl, 2-Methylpropyl und dergleichen. Der Ausdruck „C<sub>1-6</sub>-Alkyl“ soll C<sub>1-4</sub>-Alkylreste und deren höhere Homologe mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Pentyl, Hexyl und dergleichen umfassen. Der Ausdruck „C<sub>1-5</sub>-Alkan-diyl“ definiert zweiwertige geradkettige und verzweigte Alkan-diylreste mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methylen, 1,2-Ethandiyl, 1,3-Propandiyl, 1,4-Butandiyl, 1,5-Pentandiyl und dergleichen. Der Ausdruck „C<sub>1-6</sub>-Alkan-diyl“ soll C<sub>1-5</sub>-Alkan-diyl und dessen höhere Homologe mit 6 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise 1,6-Hexandiyl umfassen.

**[0007]** Unter den hier angesprochenen Additionssalzen versteht man die therapeutisch wirksamen Additions-salzformen, die die Verbindungen der Formel (I) mit geeigneten Säuren zu bilden vermögen, wie z.B. mit anorganischen Säuren, beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren, z.B. Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und dergleichen, oder mit organischen Säuren, wie zum Beispiel Essigsäure, Propansäure, Hydroxyessigsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Cyclaminsäure, Salicylsäure, p-Aminosalicylsäure, Pamoasäure und dergleichen.

**[0008]** Unter den oben angesprochenen pharmazeutisch unbedenklichen Additionssalzen versteht man auch die therapeutisch wirksamen nichttoxischen Basen- und insbesondere Metall- oder Amin-Additionssalzformen, die die Verbindungen der Formel (I) zu bilden vermögen.

**[0009]** Diese Salze erhält man zweckmäßigerweise durch Behandeln der Verbindungen der Formel (I), die saure Wasserstoffatome enthalten, mit geeigneten organischen und anorganischen Basen, wie beispielsweise Ammoniumsalzen, Alkali- und Erdalkalisalzen, z.B. Lithium-, Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calciumsalzen und dergleichen, Salzen mit organischen Basen, z.B. Benzathin-, N-Methyl-D-glucamin- und Hydrabaminsalze sowie Salze mit Aminosäuren, wie z.B. Arginin, Lysin und dergleichen.

**[0010]** Umgekehrt lassen sich die Salzformen durch Behandlung mit einer geeigneten Base bzw. Säure in die freie Säure- oder Basenform überführen.

**[0011]** Der Begriff „Additionssalz“ umfaßt im Sinne der obigen Verwendung auch die Solvate, die die Verbindungen der Formel (I) zu bilden vermögen. Diese Solvate sollen in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallen. Beispiele für derartige Solvate sind Hydrate, Alkoholate und dergleichen.

**[0012]** Die N-Oxidformen der Verbindungen der Formel (I) sollen diejenigen Verbindungen der Formel (I) umfassen, in denen ein oder mehrere Stickstoffatome zum sogenannten N-Oxid oxidiert sind.

**[0013]** Unter dem hier verwendeten Begriff „stereochemisch isomere Formen“ sind alle möglichen isomeren Formen zu verstehen, in denen die Verbindungen der Formel (I) auftreten können. Sofern nichts Anderes angegeben ist, bezeichnet die chemische Bezeichnung der Verbindungen das Gemisch aller möglichen stereochemisch isomeren Formen, wobei diese Gemische alle Diastereomere und Enantiomere der zugrundeliegenden Molekülstruktur enthalten.

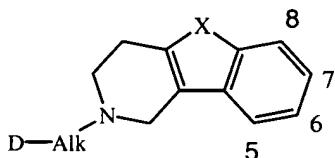
**[0014]** Einige der Verbindungen der Formel (I) können auch in ihrer tautomeren Form existieren. Derartige Formen sind zwar in der obigen Formel nicht explizit angegeben, sollen aber zum Schutzbereich der vorliegenden Erfindung gehören.

**[0015]** Der Begriff "Verbindungen der Formel (I)" soll bei jeder nachfolgenden Erwähnung auch die N-Oxid-formen, die pharmazeutisch unbedenklichen Additionssalze und alle stereoisomeren Formen mit einschließen.

**[0016]** D steht geeigneterweise für einen Rest der Formel (a), (b), (c), (d), (e), (f) oder (g), wobei m für 0 steht; die Reste Y unabhängig voneinander jeweils für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S- oder -NR<sup>3</sup>- stehen; und R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> jeweils un-

abhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen.

**[0017]** Unten kommt bei Bezugnahme auf die Stellung des Substituenten R<sup>1</sup> das folgende Numerierungssystem zur Anwendung:



**[0018]** Eine interessante Gruppe von Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I), in denen n für 1 steht und R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy oder Nitro steht; R<sup>1</sup> steht insbesondere für Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Methoxy. Ebenfalls interessant sind die Verbindungen der Formel (I), in denen n für 2 steht und beide R<sup>1</sup> für Methoxy stehen.

**[0019]** Steht R<sup>1</sup> nicht für Wasserstoff, dann ist R<sup>1</sup> geeigneterweise in der 6- oder 7-Stellung an das tricyclische Ringsystem gebunden.

**[0020]** Eine andere interessante Gruppe von Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I), in denen Alk für Methylen, 1,2-Ethandiyl, 1,3-Propandiyl, 1,4-Butandiyl oder 1,5-Pentandiyl, insbesondere Methylen, 1,2-Ethandiyl, 1,3-Propandiyl, 1,4-Butandiyl und ganz insbesondere 1,2-Ethandiyl steht.

**[0021]** Noch eine interessante Gruppe von Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I), in denen D für einen Rest der Formel (a), (b), (c), (e), (f), (g), (h), (i) oder (j), insbesondere (a), (c), (j), (h), (i) oder (j), steht.

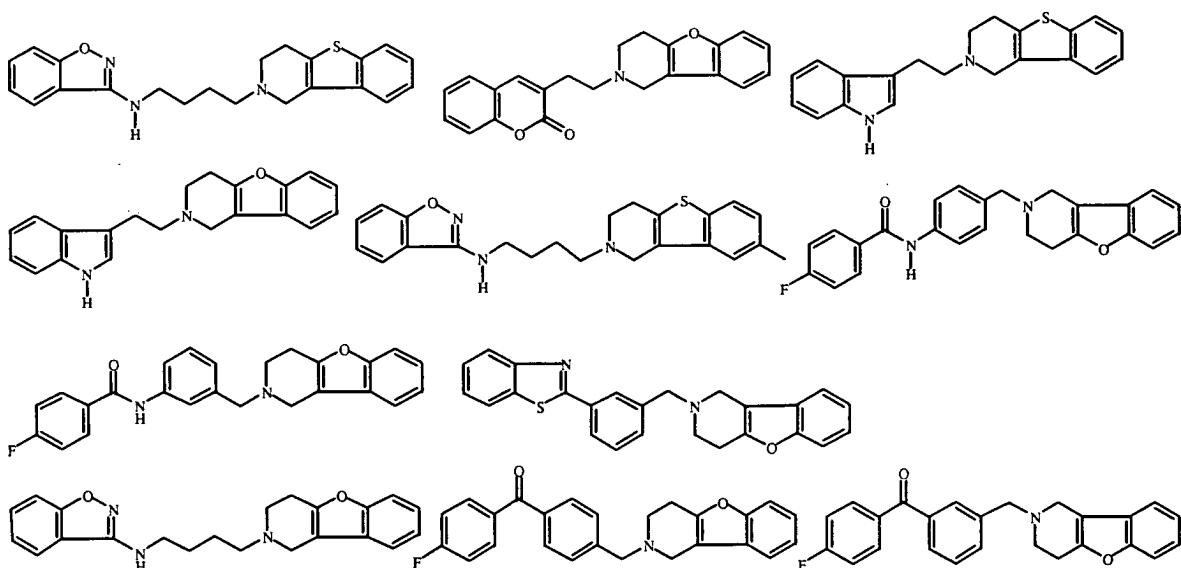
**[0022]** Verbindungen der Formel (I), in denen D nicht für (a) oder (b) steht, sind ebenfalls von besonderem Interesse.

**[0023]** Besondere Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I), in denen X für -O- oder -S-, insbesondere für -O-, steht.

**[0024]** Andere besondere Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I), in denen Y für -O- oder -S- steht.

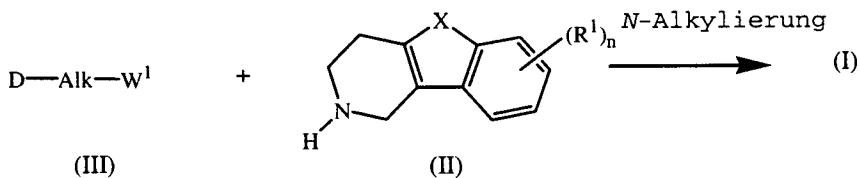
**[0025]** Bevorzugte Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I), in denen n für 1 steht, R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Methoxy steht und X für -O- oder -S- steht.

**[0026]** Am meisten bevorzugte Verbindungen sind die unten gezeigten Verbindungen bzw. deren N-Oxidformen und die pharmazeutisch unbedenklichen Additionssalze und die stereochemisch isomeren Formen davon:

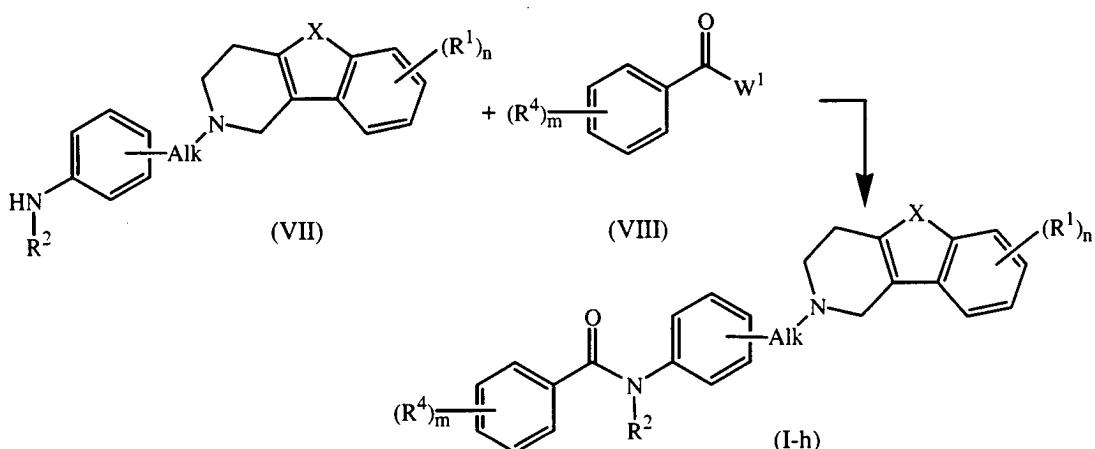


**[0027]** Die Verbindungen der Formel (I) können im allgemeinen durch N-Alkylierung eines Zwischenprodukts

der Formel (II) mit einem Alkylierungsmittel der Formel (III) nach der in EP-A-0,037,265, EP-A-0,070,053, EP-A-0,196,132 und EP-A-0,378,255 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt werden. Insbesondere kann man die N-Alkylierung in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel, wie Methylisobutylketon, N,N-Dimethylformamid oder N,N-Dimethylacetamid, in Gegenwart einer Base, beispielsweise Triethylamin, Natriumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators, wie Kaliumiodid, durchführen.



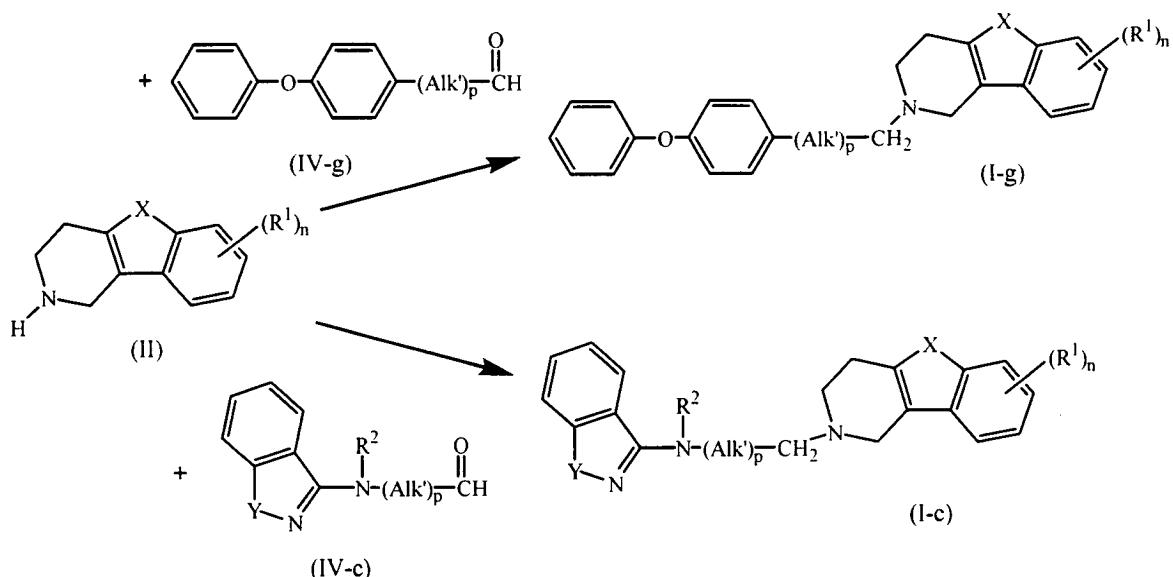
**[0028]** Unter ähnlichen Reaktionsbedingungen lassen sich durch die Formel (I-h) wiedergegebene Verbindungen der Formel (I), in denen D für einen Rest der Formel (h) steht, durch Umsetzen eines Zwischenprodukts der Formel (VII) mit einem Zwischenprodukt der Formel (VIII) darstellen.



**[0029]** Im Zwischenprodukt (III) und Zwischenprodukt (VIII) steht W¹ für eine geeignete reaktive Abgangsgruppe, wie Halogen, z.B. Chlor, Brom oder Iod, oder Sulfonyloxy, z.B. Methansulfonyloxy oder 4-Methylbenzolsulfonyloxy.

**[0030]** Bei dieser und den folgenden Umsetzungen können die Reaktionsprodukte nach an sich bekannten Verfahrensweisen aus dem Reaktionsmedium isoliert und gegebenenfalls weiter gereinigt werden, beispielsweise durch Extraktion, Kristallisation, Triturieren und Chromatographie.

**[0031]** Ein spezieller Weg zur Darstellung von durch die Formel (I-g) wiedergegebenen Verbindungen der Formel (I), in denen D für einen Rest der Formel (c) oder (g) steht und Alk für -(Alk')ₚ-CH₂- steht, wobei Alk' für C₁₋₅-Alkandiyl und p für 0 oder 1 steht, beinhaltet die reduktive N-Alkylierung des Zwischenprodukts der Formel (II) mit einem Aldehydderivat der Formel (IV-c) beziehungsweise (IV-g).



**[0032]** Diese reduktive N-Alkylierungsreaktion lässt sich bequem durchführen, indem man eine Mischung der Reaktionspartner in einem geeigneten reaktionsinerten Lösungsmittel nach im Stand der Technik bekannten Vorschriften zur reduktiven N-Alkylierung reduziert. Insbesondere kann die Reaktionsmischung zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit gerührt und/oder erhitzt werden. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Wasser; Methanol, Ethanol, 2-Propanol und dergleichen. Die Umsetzung erfolgt zweckmäßigerweise entweder mit Natriumcyanoborhydrid, Natriumborhydrid, Ameisensäure oder einem Salz davon und ähnlichen Reduktionsmitteln, oder alternativ dazu unter einer Wasserstoffatmosphäre, gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur und/oder erhöhtem Druck, in Gegenwart eines geeigneten Katalysators wie beispielsweise Palladium-auf-Aktivkohle, Platin-auf-Aktivkohle und dergleichen. Um die unerwünschte weitere Hydrierung bestimmter funktioneller Gruppen in den Reaktionspartnern und den Reaktionsprodukten zu verhindern, kann es von Vorteil sein, die Reaktionsmischung mit einem geeigneten Katalysatorgift, beispielsweise Thiophen, Chinaldin-Schwefel und dergleichen, zu versetzen. In einigen Fällen kann es weiterhin vorteilhaft sein, ein Alkalialsalz wie beispielsweise Kaliumfluorid, Kaliumacetat und ähnliche Salze zur Reaktionsmischung zu geben.

**[0033]** Die Verbindungen der Formel (I) können durch an sich bekannte Transformationen funktioneller Gruppen ineinander umgewandelt werden.

**[0034]** Die Verbindungen der Formel (I) lassen sich nach an sich bekannten Methoden zur Umwandlung eines dreiwertigen Stickstoffs in seine N-Oxidform auch in die entsprechenden N-Oxidformen überführen. Diese N-Oxidation kann im allgemeinen so durchgeführt werden, daß man das Edukt der Formel (I) mit einem geeigneten organischen oder anorganischen Peroxid umsetzt. Als anorganische Peroxide eignen sich beispielsweise Wasserstoffperoxid, Alkali- oder Erdalkalimetallperoxide, z.B. Natriumperoxid, Kaliumperoxid; als organische Peroxide eignen sich beispielsweise Peroxsäuren, wie zum Beispiel gegebenenfalls halogensubstituierte Benzolcarboperoxosäure, z.B. 3-Chlorbenzolcarboperoxosäure, Peroxoalkansäuren, z.B. Peroxoessigsäure, Alkylhydroperoxide, z.B. tert.-Butylhydroperoxid. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise Wasser, niedrige Alkanole, z.B. Ethanol und dergleichen, Kohlenwasserstoffe, z.B. Toluol, Ketone, z.B. 2-Butanon, halogenierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Dichlormethan, sowie Gemische derartiger Lösungsmittel.

**[0035]** Eine Reihe von Zwischenprodukten und Edukten sind im Handel erhältlich oder bekannt und nach an sich bekannten Verfahrensweisen zugänglich.

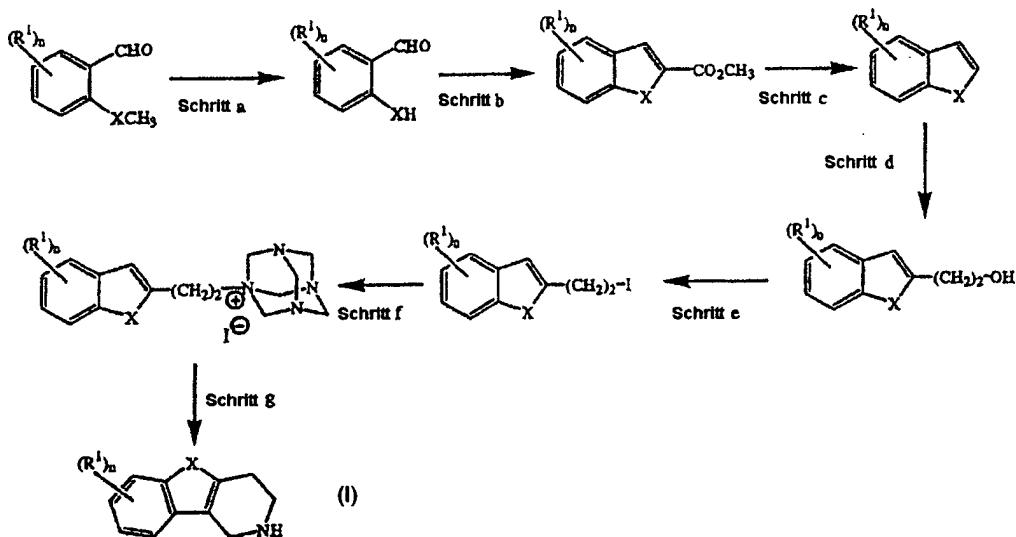
**[0036]** So werden beispielsweise einige der Zwischenprodukte der Formel (III) und ihre Herstellung in EP-A-0,037,265, EP-A-0,070,053, EP-A-0,196,132 und EP-A-0,378,255 beschrieben.

**[0037]** Zwischenprodukte der Formel (II), in denen X für O steht, lassen sich analog der in Cattanach C. et al. (J. Chem. Soc (C), 1971, S. 53–60); Kartashova T. (Khim. Geterotsikl. Soedin., 1979 (9), S. 1178–1180) und Zakusov V. et al. (Izobreteniya, 1992 (15) S. 247) beschriebenen Vorschriften darstellen. Zwischenprodukte der Formel (II), in denen X für S steht, lassen sich analog der in Capps et al. (J. Am. Chem. Soc., 1953, S. 697) oder US-3,752,820 beschriebenen Vorschrift darstellen.

**[0038]** Eine besondere Syntheseroute zur Darstellung von Zwischenprodukten der Formel (II) ist in Schema

1 gezeigt.

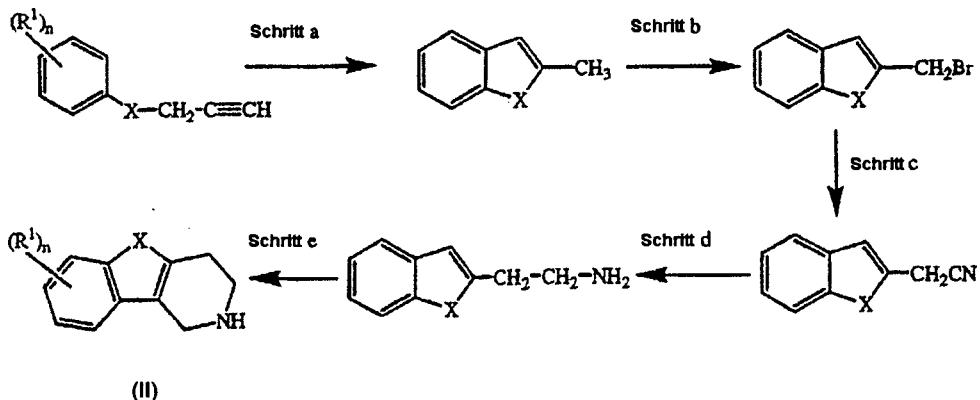
Schema 1



**[0039]** Schritt a lässt sich analog der in Tetrahedron (1981), 37, S. 979–982 beschriebenen Vorschrift durchführen. Die in Schritt c erhaltenen Benzofurane wurden in US 4,210,655 als Zwischenprodukte verwendet. Die weiteren Reaktionsschritte sind analog der in US 3,752,820 beschriebenen Reaktionsvorschriften.

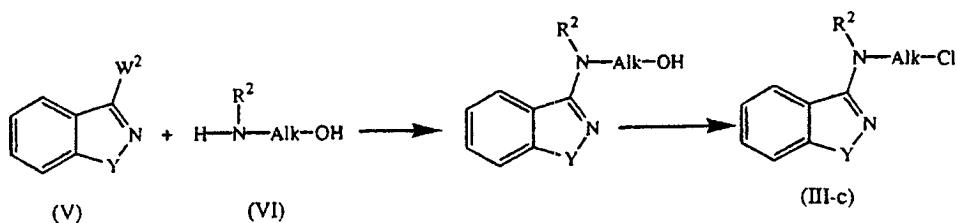
**[0040]** Alternativ dazu lassen sich Zwischenprodukte der Formel (II) darstellen, indem man die in Schema 2 gezeigten Reaktionsschritte anwendet.

Schema 2



**[0041]** Schritt a lässt sich analog der in Heterocycles (1994), 39 (1), S. 371–380 beschriebenen Vorschrift durchführen. Schritt b kann analog der in J. Med. Chem. (1986), 29 (9), S. 1643–1650 beschriebenen Vorschriften durchgeführt werden. Weitere Reaktionsschritte lassen sich analog der in J. Heterocycl. Chem. (1979), 16, S. 1321 beschriebenen Reaktionsschritte durchführen.

**[0042]** Durch die Formel (III-c) wiedergegebene Zwischenprodukte der Formel (III), in denen D für einen Rest der Formel (c) steht, lassen sich darstellen, indem man ein Zwischenprodukt der Formel (V), in dem  $W^2$  für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Halogen steht, mit einem Aminoalkoholderivat der Formel (VI) in Gegenwart eines Katalysators wie beispielsweise Kaliumiodid umsetzt. Zweckmäßigerweise röhrt man die Reaktionsmischung bei erhöhten Temperaturen. Anschließend kann man unter Anwendung von im Stand der Technik bekannten Verfahren wie beispielsweise der Umsetzung des Alkohols mit Thionylchlorid in einem Lösungsmittel wie Chloroform eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Halogen, z.B. Chlor, einführen.



**[0043]** Einige der Verbindungen der Formel (I) und einige der Zwischenprodukte bei der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Reine stereochemisch isomere Formen der Verbindungen und Zwischenprodukte sind nach an sich bekannten Verfahren erhältlich. So können beispielsweise Diastereoisomere durch physikalische Methoden, wie selektive Kristallisation, oder chromatographische Methoden, z.B. Gegenstromverteilung, Flüssigkeitschromatographie und dergleichen, getrennt werden. Enantiomere können aus racemischen Gemischen erhalten werden, indem man die racemischen Gemische zunächst mit geeigneten Trennreagenzien, wie beispielsweise chiralen Säuren, in Gemische aus diastereomeren Salzen oder Verbindungen überführt und diese Gemische aus diastereomeren Salzen oder Verbindungen dann beispielsweise durch selektive Kristallisation oder chromatographische Methoden, z.B. durch Flüssigkeitschromatographie oder dergleichen, physikalisch trennt und schließlich die getrennten diastereomeren Salze oder Verbindungen in die entsprechenden Enantiomere überführt.

**[0044]** Reine stereochemisch isomere Formen der Verbindungen der Formel (I) lassen sich auch aus den reinen stereochemisch isomeren Formen der entsprechenden Zwischenprodukte und Edukte erhalten, vorausgesetzt, daß die dazwischen stattfindenden Umsetzungen stereospezifisch verlaufen. Die reinen und gemischten stereochemisch isomeren Formen der Verbindungen der Formel (I) sollen in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallen.

**[0045]** Die Verbindungen der Formel (I), die N-Oxidformen, pharmazeutisch unbedenklichen Additionssalze und stereochemisch isomeren Formen davon blockieren die präsynaptischen  $\alpha_2$ -Rezeptoren an zentralen noradrenergen Neuronen und erhöhen somit die Noradrenalin-Ausschüttung. Die Blockierung der Rezeptoren wird verschiedene Symptome unterdrücken oder erleichtern, die mit einem Mangel an Noradrenalin im zentralen oder peripheren Nervensystem verbunden sind. Therapeutische Indikationen zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Depression, kognitive Störungen, Morbus Parkinson, Diabetes mellitus, sexuelle Dysfunktion und Impotenz sowie erhöhter Augeninnendruck.

**[0046]** Es wurde weiterhin nachgewiesen, daß die Blockade von  $\alpha_2$ -Rezeptoren im Zentralnervensystem auch die Ausschüttung von Serotonin erhöht, was die therapeutische Wirkung bei Depression verstärken kann (Maura et al., 1992, Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol., 345:410–416).

**[0047]** Es wurde außerdem nachgewiesen, daß durch die Blockade von  $\alpha_2$ -Rezeptoren eine Erhöhung von extrazellulärem DOPAC (3,4-Dihydrophenylessigsäure), einem Metaboliten von Dopamin und Noradrenalin, induziert werden kann.

**[0048]** Im Hinblick auf die Brauchbarkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Krankheiten, die mit einem Noradrenalinmangel im Zentralnervensystem verbunden sind, insbesondere Depression und Morbus Parkinson, stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von Warmblütern, die an derartigen Krankheiten, insbesondere Depression und Morbus Parkinson, leiden, bereit, bei dem man eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Additionssalzes davon systemisch verabreicht.

**[0049]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind potentiell auch zur Verwendung bei der Behandlung von Alzheimer-Krankheit und Demenz geeignet, da  $\alpha_2$ -Antagonisten bekanntlich die Ausschüttung von Acetylcholin fördern (Tellez et al. 1997, J. Neurochem. 68:778–785).

**[0050]** Im allgemeinen wird angenommen, daß eine wirksame therapeutische Tagesmenge etwa 0,01 mg/kg bis etwa 4 mg/kg Körpergewicht beträgt.

**[0051]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Verbindungen der Formel (I) gemäß obiger Definition zur Verwendung als Arzneimittel. Des weiteren betrifft die Erfindung auch die Verwendung einer Verbindung der Formel (I) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depression oder Morbus Parkinson.

**[0052]** Zur Beurteilung des  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonismus der erfindungsgemäßen Verbindungen kann man ex-vivo- sowie in-vitro-Rezeptorsignalübertragungs- und -Rezeptorbindungsstudien heranziehen. Als Indices der Blockade zentraler  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren in vivo kann man sich der Umkehr des Verlusts des Stellreflexes bei Ratten nach intravenöser Injektion von Xylazin und der Inhibierung des durch Reserpin induzierten Zitterns bei Ratten bedienen.

**[0053]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben auch die Fähigkeit, schnell in das Zentralnervensystem einzudringen.

**[0054]** Zur Verabreichung können die erfindungsgemäßen Verbindungen als verschiedene pharmazeutische Zusammensetzungen formuliert werden, die einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger und als Wirkstoff eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (I) enthalten. Zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen vereinigt man eine wirksame Menge der jeweiligen Verbindung in Additionssalzform oder in Form der freien Säure oder Base als Wirkstoff in Form einer innigen Mischung mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger, der je nach der zur Verabreichung gewünschten Darreichungsform verschiedenste Formen annehmen kann. Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen liegen wünschenswerterweise in Einheitsdosisform vor, die sich vorzugsweise zur oralen, oder perkutanen Verabreichung oder zur parenteralen Injektion eignet. Bei der Herstellung der Zusammensetzungen in oraler Dosisform können beispielsweise alle üblichen pharmazeutischen Medien verwendet werden, wie beispielsweise Wasser, Glykole, Öle, Alkohole und dergleichen bei oralen Flüssigpräparaten wie Suspensionen, Sirupen, Elixiren und Lösungen, oder feste Träger wie Stärken, Zucker, Kaolin, Gleitmittel, Bindemittel, Sprengmittel und dergleichen bei Pulvern, Pillen, Kapseln und Tabletten. Aufgrund ihrer leichten Verabreichbarkeit stellen Tabletten und Kapseln die vorteilhafteste orale Einzeldosisform dar, wobei man natürlich feste pharmazeutische Träger verwendet. Bei Zusammensetzungen zur parenteralen Applikation besteht der Träger in der Regel zumindest größtenteils aus sterilem Wasser, wenngleich auch andere Bestandteile, z.B. zur Förderung der Löslichkeit, vorhanden sein können. Es lassen sich beispielsweise Injektionslösungen herstellen, bei denen der Träger aus Kochsalzlösung, Glucoselösung oder einer Mischung von Kochsalz- und Glucoselösung besteht. Injektionslösungen, die Verbindungen der Formel (I) enthalten, können zwecks langanhaltender Wirkung in einem Öl formuliert werden. Als Öle für diesen Zweck eignen sich beispielsweise Erdnußöl, Sesamöl, Baumwollsamenoöl, Maisöl, Sojabohnenoöl, synthetische Glycerinester langkettiger Fettsäuren und Gemische aus diesen und anderen Ölen. Ferner lassen sich auch Injektionssuspensionen herstellen, wobei geeignete flüssige Träger, Suspendiermittel und dergleichen verwendet werden können. Bei den zur perkutanen Verabreichung geeigneten Zusammensetzungen enthält der Träger gegebenenfalls ein Penetriermittel und/oder ein geeignetes Netzmittel, gegebenenfalls in Kombination mit kleineren Mengen geeigneter Zusatzstoffe jeglicher Art, wobei diese Zusatzstoffe keine wesentliche negative Wirkung auf die Haut ausüben. Derartige Zusatzstoffe können die Aufbringung auf die Haut erleichtern und/oder für die Herstellung der gewünschten Zusammensetzungen von Nutzen sein. Diese Zusammensetzungen können auf verschiedenen Wegen verabreicht werden, z.B. als transdermales Pflaster, Direktauftrag oder Salbe. Additionssalze von (I) sind aufgrund ihrer gegenüber der entsprechenden freien Basen- oder Säureform erhöhten Wasserlöslichkeit offensichtlich besser für die Herstellung von wässrigen Zusammensetzungen geeignet.

**[0055]** Zwecks einfacher Verabreichung und einheitlicher Dosierung ist es besonders vorteilhaft, die obenannten pharmazeutischen Zusammensetzungen in Einzeldosisform zu formulieren. Unter dem Begriff Einzeldosisform sind in der Beschreibung und in den Ansprüchen physikalisch diskrete Einheiten zu verstehen, die sich als Einheitsdosen eignen, wobei jede Einheit eine vorbestimmte Menge des Wirkstoffs enthält, die so berechnet ist, daß in Verbindung mit dem erforderlichen pharmazeutischen Träger die gewünschte therapeutische Wirkung erzielt wird. Beispiele für solche Einzeldosisformen sind Tabletten (darunter Tabletten mit Bruchrille und Dragees), Kapseln, Pillen, Pulverbeutel, Oblaten, Injektionslösungen, Injektionssuspensionen, Teelöffelvoll, Eßlöffelvoll und dergleichen sowie deren getrennte Vielfache.

**[0056]** Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern.

#### Experimenteller Teil

##### A. Darstellung der Zwischenprodukte

###### Beispiel A1

**[0057]** Eine Mischung von O-Phenylhydroxylamin-hydrochlorid (1:1) (0,625 mol) und 4,4-Piperidindiol-hydrochlorid (1:1) (0,682 mol) in 2-Propanol (615 ml) wurde bei 20°C gerührt. HCl (353 ml) wurde bei 20°C zuge-

tropft. Die Reaktionsmischung wurde vorsichtig auf Rückflußtemperatur erhöht. Die Reaktionsmischung wurde unter Rühren 3 Stunden lang auf Rückfluß erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Diisopropylether gewaschen und getrocknet. Diese Fraktion wurde aus Wasser (1600 ml) kristallisiert. Die gewünschte Verbindung wurde unter Rühren auskristallisiert gelassen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit 2-Propanol und Diisopropylether gewaschen und dann getrocknet, wodurch man 84 g (64%) 1,2,3,4-Tetrahydrobenzofuro[3,2-c]pyridin-hydrochlorid (1:1) (Zwischenpr. 1) erhielt.

### Beispiel A2

- Butyllithium (0,27 mol einer 2, 5 M Lösung) wurde zu 6-Methoxybenzo[b]thiophen [dargestellt analog der in J. Med. Chem. 1989, 32(12), 2548–2554 beschriebenen Vorschrift] (0,25 mol) in Tetrahydrofuran (1000 ml), das bei –30°C gerührt wurde, getropft. Die Mischung wurde 10 Minuten lang bei –30°C gerührt. Ethylenoxid (0,38 mol in 100 ml Tetrahydrofuran) wurde bei –30°C tropfenweise zugegeben. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 3 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde mit verdünnter HCl-Lösung angesäuert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt, und die Mischung wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wurde getrocknet und filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in Hexan gerührt, abfiltriert und getrocknet, wodurch man 41,3 g 6-Methoxybenzo[b]thiophen-2-ethanol (Zwischenprodukt 2) erhielt.
- Eine bei 0°C gerührte Mischung von Zwischenprodukt (2) (0,19 mol) und Triethylamin (0,21 mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1000 ml) wurde mit Methansulfonylchlorid (0,21 mol) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 4 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und dann in Wasser gegossen. Die abgetrennte organische Phase wurde getrocknet und filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde mit Diisopropylether verrieben, abfiltriert und getrocknet, wodurch man 50,5 g (94%) 6-Methoxybenzo[b]thiophen-2-ethanol-methansulfonat(ester) (Zwischenprodukt 3) erhielt.
- Eine Mischung von Zwischenprodukt (3) (0,18 mol) und NaI (0,45 mol) in 2-Propanon (1000 ml) wurde 9 Stunden lang unter Rühren auf Rückfluß erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wurde getrocknet und filtriert und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wodurch man 57 g 2-(2-Iodethyl)-6-methoxybenzo(b)thiophen (Zwischenprodukt 4) erhielt.
- Zwischenprodukt (4) (0,18 mol) wurde portionsweise zu einer Mischung von 1,3,5,7-Tetraazatricyclo[5.1.1.13,5]decan (0,45 mol) in CHCl<sub>3</sub> (600 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rühren auf Rückfluß erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, wodurch man 54,2 g 1-[2-(6-Methoxybenzo[b]thiophen-2-yl)ethyl]-1,3,5,7-tetraazatricyclo[5.1.1.15,7]decaniumiodid (Zwischenprodukt 5) erhielt.
- Eine Mischung von Zwischenprodukt (5) (0,12 mol) und HCl (0,50 mol) in Ethanol (171 ml) wurde 2 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Mehr HCl (10 ml) und Ethanol (40 ml) wurden zugegeben, und das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde lang unter Rühren auf Rückfluß erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in 2-Propanol gerührt und dann abfiltriert. Der Feststoff wurde getrocknet, und der Rückstand wurde mit 20% NaOH zurück in die freie Base umgewandelt. Die abgetrennte organische Phase wurde getrocknet und filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in 2-Propanol gelöst und mit HCl/2-Propanol in das Salzsäuresalz (1:1) überführt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, wodurch man 13,1 g (50%) 1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy[1]benzothieno[3,2-c]pyridin (Zwischenprodukt 6) erhielt.

**[0058]** Auf analoge Weise wurde auch die folgende Verbindung dargestellt:

1,2,3,4-Tetrahydro-8-methyl-[1]benzothieno[3,2-c]pyridin-hydrochlorid (Zwischenprodukt 18).

### Beispiel A3

- Eine Mischung von 3-Chlor-1,2-benzisoxazol (0,08 mol), 4-Amino-1-butanol (0,24 mol) und Kaliumiodid (1 g) wurde 4 Tage lang bei 80°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und durch Kieselgel-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 95/5) aufgereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wodurch man 15,4 g (93%) 4-(1,2-Benzisoxazol-3-ylamino)-1-butanol (Zwischenprodukt 7) erhielt.
- SOCl<sub>2</sub> (0,048 mol) wurde auf 0°C abgekühlt. Eine Lösung von Zwischenprodukt 7 (0,048 mol) in CHCl<sub>3</sub> (20 ml) wurde tropfenweise zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen. Das Reaktionsgemisch wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wurde getrocknet und filtriert und das Lösungsmittel abgedampft, wodurch man 10,4 g N-(4-Chlorbutyl)-1,2-benzisoxazol-3-amin (Zwischenprodukt 8) erhielt.

c) Umsetzung unter einer N<sub>2</sub>-Atmosphäre. Eine Lösung von Ethandioyldichlorid (0,026 mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) wurde bei -60°C gerührt. Dimethylsulfoxid (3,8 ml) wurde bei -60°C zugetropft, und die Mischung wurde 10 Minuten lang gerührt. Eine Lösung von 4-(1,2-Benzisoxazol-3-ylamino)-1-butanol (0,024 mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (120 ml) wurde bei -60°C tropfenweise zugegeben, und die Mischung wurde eine Stunde lang bei -60°C gerührt. N,N-Diethylethanamin (13,7 ml) wurde zugetropft, und das Reaktionsgemisch wurde 10 Minuten lang bei -60°C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Mischung wurde in Wasser (250 ml) gegossen. Die Mischung wurde 10 Minuten lang gerührt. Die abgetrennte organische Phase wurde getrocknet und filtriert und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde mit Hexan verrieben, abfiltriert und getrocknet, wodurch man 3,9 g 4-(1,2-Benzisoxazol-3-ylamino)butanol (80%) (Zwischenprodukt 9) erhielt.

#### Beispiel A4

**[0059]** Eine gerührte Mischung von 58,5 g 1H-Indol, 107,5 ml 1-Brom-3-chlorpropan, 15 mg N,N,N-Triethylbenzolmethanaminiumchlorid und 450 ml Benzol wurde im Verlauf von 30 Minuten bei 40°C tropfenweise zu 250 ml einer 60%igen Natriumhydriddispersion gegeben. Nach Ende der Umsetzung wurde noch 1 weitere Stunde lang bei 40°C gerührt. Weitere 15 ml 1-Brom-3-chlorpropan wurden zugefügt, und es wurde 1 weitere Stunde lang bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung in Wasser gegossen. Das Produkt wurde mit Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde abgetrennt, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wurde destilliert, wodurch man 80 ml (83%) 1-(3-Chlorpropyl)-1H-indol (Zwischenprodukt 10); Sdp. 120–125°C erhielt.

#### Beispiel A5

a) Eine Mischung von 1,2,3,4-Tetrahydrobenzofuro[3,2-c]pyridin-hydrochlorid (1:1), (0,05 mol), 1-(Chlormethyl)-4-nitrobenzol (0,05 mol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7 g) und Kaliumiodid (0,1 g) in 4-Methyl-2-pentanon (250 ml) wurde unter Röhren 8 Stunden lang auf Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Filtrat wurde eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in CH<sub>3</sub>CN/Diisopropylether gelöst und gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, was 8 g 1,2,3,4-Tetrahydro-2-[(4-nitrophenyl)methyl]benzofuro[3,2-c]pyridin (Zwischenprodukt 11) lieferte. Das Filtrat wurde mit HCl/2-Propanol gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, wodurch man 9 g 1,2,3,4-Tetrahydro-2-[(4-nitrophenyl)methyl]benzofuro[3,2-c]pyridinhydrochlorid (.HCl) (Zwischenprodukt 12) erhielt.

b) Eine Mischung von Zwischenprodukt (11) (0,027 mol) in 2-Methoxyethanol (300 ml) wurde bei Raumtemperatur mit 5% Platin-auf-Aktivkohle (2 g) als Katalysator in Gegenwart einer Thiophenlösung (2 ml) hydriert. Nach Ende der H<sub>2</sub>-Aufnahme (3 Äquivalente) wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in Diisopropylether + einer kleinen Menge CH<sub>3</sub>CN gerührt und mit HCl/2-Propanol behandelt. Das Salzsäuresalz (1:2) wurde abfiltriert und getrocknet, wodurch man 8,5 g 4-[(3,4-Dihydrobenzofuro[3,2-c]pyridin-2(1H)-yl)methyl]benzolamin-monohydrochlorid (Zwischenprodukt 13) erhielt.

#### Beispiel A6

a) Umsetzung unter einer N<sub>2</sub>-Atmosphäre. BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (215 ml) wurde auf 0°C abgekühlt. 3-Fluorphenol (0,25 mol) wurde zugegeben. 6-Chlorhexanoylchlorid (0,51 mol) wurde zugesetzt, und die so erhaltene Reaktionsmischung wurde 15 Minuten lang bei 0°C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 130°C gerührt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt. Während des Abkühlens wurde mit Wasser versetzt. Die Mischung wurde zweimal mit 2,2'-Oxybispropan extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wurde getrocknet und filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan 50/50) gefolgt von HPLC (Laufmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan 50/50) aufgereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wodurch man 52,2 g 6-Chlor-1-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)-1-hexanon (Zwischenprodukt 14) erhielt.

b) Eine Mischung von Zwischenprodukt (14) (0,21 mol) und Hydroxylamin (0,25 mol) in Pyridin (100 ml) wurde 2 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt und anschließend in 1N HCl (450 ml) gegossen. Diese Mischung wurde 10 Minuten lang gerührt, und dann mit Essigsäureethylester extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wurde getrocknet und filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (Laufmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 99/1) aufgereinigt. Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wodurch man 22 g 6-Chlor-1-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)-1-hexanon-oxim (Zwischenprodukt 15) erhielt.

c) Das Zwischenprodukt (15) (0,077 mol) wurde in Tetrahydrofuran (200 ml) auf 60°C erhitzt. Eine Lösung

von 1,1'-Carbonylbis[1H-imidazol] (0,16 mol) in Tetrahydrofuran (600 ml) wurde zugetropft, und das so erhaltene Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden lang unter Rühren auf Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und anschließend mit HCl angesäuert. Diese Mischung wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wurde getrocknet und filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100%) aufgereinigt. Zwei gewünschte Fraktionen wurden gesammelt und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wodurch man 6,4 g 3-(5-Chorpentyl)-6-fluor-1,2-benzisoxazol (Zwischenprodukt 16) und 11,1 g 2-(5-Chorpentyl)-6-fluorbenzoxazol (Zwischenprodukt 17) erhielt.

#### Beispiel A7

**[0060]** Eine Mischung von 2-(4-Chlorphenyl)-3-(2-hydroxyethyl)-4(3H)-chinazolinon (0,068 mol) und 46%iger HBr in Wasser (200 ml) wurde 90 Minuten lang unter Rühren auf Rückfluß erhitzt. 300 ml Wasser wurden zugegeben. Das kristallisierte Produkt wurde abfiltriert und getrocknet (Fraktion 1). Das Filtrat (Öl) wurde verfestigt (Fraktion 2). Beide Fraktionen wurden vereinigt, wodurch man 23,5 g (78%) 3-(2-Bromethyl)-2-(4-chlorphenyl)-4(3H)-chinazolinon-monohydrobromid; Schmp. 214,0°C (Zwischenprodukt 19) erhielt.

#### B. Darstellung der Endprodukte

#### Beispiel B1

- a) Eine Mischung von 1,2,3,4-Tetrahydrobenzothieno[3,2-c]pyridin [dargestellt analog der in J. Am. Chem. Soc., 1953, S. 697 beschriebenen Vorschrift] (0,012 mol) und 4-Phenoxybenzaldehyd (0,012 mol) in Methanol (100 ml) wurde mit Palladium-auf-Aktivkohle (1 g) als Katalysator in Gegenwart einer Thiophenlösung (1 ml einer 4%igen Lösung) hydriert. Nach Ende der  $\text{H}_2$ -Aufnahme (1 Äquivalent) wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in das (E)-2-Butendisäuresalz (1:1) überführt, abfiltriert und getrocknet, wodurch man 4,1 g (84%) 1,2,3,4-Tetrahydro-1-[(4-phenoxyphenyl)methyl]-[1]-benzothieno[3,2-c]pyridin-(E)-2-butendioat (1:1) (Verbindung 1) erhielt.
- b) Eine Mischung von Zwischenprodukt (6) (0,0059 mol) und 4-Phenoxybenzaldehyd (0,0076 mol) und Kaliumacetat (1 g) in Methanol (150 ml) wurde bei 50°C mit Platin-auf-Aktivkohle (1 g) als Katalysator in Gegenwart einer Thiophenlösung (1 ml einer 5%igen Lösung) hydriert. Nach Ende der  $\text{H}_2$ -Aufnahme (1 Äquivalent) wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wurde getrocknet und filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde aus 2-Propanol kristallisiert, abfiltriert und getrocknet, wodurch man 1,2 g (50%) 1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxy-2-[(4-phenoxyphenyl)methyl]-[1]-benzothieno[3,2-c]pyridin (Verbindung 2) erhielt.
- c) Eine Mischung von 8-Chlor-1,2,3,4-tetrahydrobenzothieno[3,2-c]pyridin-hydrochlorid (1:1) (0,01 mol), 4-Phenoxybenzaldehyd (0,01 mol) und Kaliumacetat (1 g) in Methanol (150 ml) wurde bei 50°C hydriert. Nach Ende der  $\text{H}_2$ -Aufnahme (1 Äquivalent) wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser gewaschen und diese Mischung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wurde getrocknet und filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in das Salzsäuresalz (1:1) überführt, abfiltriert und getrocknet, wodurch man 2,9 g 1,2,3,4-Tetrahydro-8-methyl-2-[(4-phenoxyphenyl)methyl]-[1]-benzothieno[3,2-c]pyridin-hydrochlorid (69%) (Verbindung 10) erhielt.

#### Beispiel B2

- a) Zwischenprodukt (10) (0,100 g) wurde zu einer Lösung von Zwischenprodukt (1) (0,00048 mol) und  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,100 g) in N,N-Dimethylacetamid (1 ml) gegeben, und das so erhaltene Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei 80°C gerührt. Die gewünschte Verbindung wurde isoliert und durch HPLC an nicht derivatisiertem Kromasil Spherical-Kieselgel (Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  90/10)/ $\text{CH}_3\text{OH}$  (0 Minuten) 100/0/0, (10,50 Minuten) 0/100/0, (12,50 Minuten) 50/0/50, (14,00 Minuten) 0/0/100, (15,01–20,00 Minuten) 100/0/0) aufgereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wodurch man 0,045 g 1,2,3,4-Tetrahydro-2-[3-(1H-indol-1-yl)propyl]benzofuro[3,2-c]pyridin (Verbindung 4) erhielt.
- b) Eine Mischung von 1,2,3,4-Tetrahydrobenzothieno[3,2-c]pyridin [dargestellt analog der in J. Am. Chem. Soc., 1953, S. 697 beschriebenen Vorschrift] (0,01 mol), Zwischenprodukt (8) (0,02 mol) und Triethylamin (0,03 mol) in N,N-Dimethylacetamid (50 ml) wurde über Nacht bei 70°C gerührt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser

gewaschen und mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wurde getrocknet und filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  90/10) aufgereinigt. Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in das (E)-2-Butendisäuresalz (2:1) überführt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, wodurch man 0,38 g (9%) N-(1,2-Benzisoxazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzothieno[3,2-c]pyridin-2-butanamin-(E)-2-butendioat (2:1) (Verbindung 7) erhielt.

c)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,100 g) wurde zu einer Lösung von 1,2,3,4-Tetrahydrobenzothieno[3,2-c]pyridin [dargestellt analog der in J. Am. Chem. Soc., 1953, S. 697 beschriebenen Vorschrift] (0,00044 mol) und 3-(2-Bromethyl)-1H-indol (0,100 g) in Methylisobutylketon (2 ml) gegeben, und die so erhaltene Mischung wurde bei 100°C über Nacht gerührt. Die gewünschte Verbindung wurde isoliert und durch HPLC an nicht derivatisiertem Kromasil Spherical-Kieselgel (Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  90/10)/ $\text{CH}_3\text{OH}$  (0 Minuten) 100/0/0, (10,50 Minuten) 0/100/0, (12,50 Minuten) 50/0/50, (14,00 Minuten) 0/0/100, (15,01–20,00 Minuten) 100/0/0) aufgereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wodurch man 0,045 g 1,2,3,4-Tetrahydro-2-[2-(1H-indol-3-yl)ethyl]-[1]-benzothieno[3,2-c]pyridin (Verbindung 8) erhielt.

d) Eine Mischung von Zwischenprodukt (1) (0,01 mol), Zwischenprodukt (17) (0,012 mol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 g) und KI in 4-Methyl-2-pentanon (200 ml) wurde über Nacht unter Röhren auf Rückfluß erhitzt und anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde mit  $\text{H}_2\text{O}$  gewaschen, und die Mischung wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wurde getrocknet und filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  90/10) aufgereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und die Lösung wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in das (E)-2-Butendisäuresalz (1:1) überführt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und aus  $\text{CH}_3\text{CN}/2\text{-Propanol}$  umkristallisiert. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, wodurch man 2,0 g 2-[5-(6-Fluor-2-benzoxazolyl)pentyl]-1,2,3,4-tetrahydrobenzofuro[3,2-c]pyridin-(E)-2-butenedioat (1:1) (40%) (Verbindung 16) erhielt.

### Beispiel B3

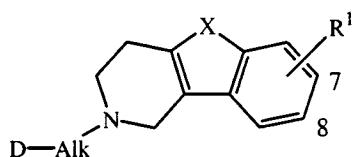
**[0061]** Essigsäure (0,0049 mol) wurde zum Zwischenprodukt (18) (0,0049 mol) in 1,2-Dichlorethan (50 ml) gegeben. Zwischenprodukt (9) (0,0049 mol) wurde zugesetzt, und die Mischung wurde gerührt, bis alles in Lösung gegangen war.  $\text{NaHB(OAc)}_3$  (0,0049 mol) wurde zugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer 10%igen Natronlauge (50 ml) gewaschen. Die Phasen wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die abgetrennte organische Phase wurde getrocknet und filtriert, und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Säulenchromatographie (Laufmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5) aufgereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in das Salzsäuresalz (1:1) überführt, abfiltriert und getrocknet, wodurch man 1,3 g N-(1,2-Benzisoxazol-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydro-8-methyl-[1]-benzothieno[3,2-c]pyridin-2-butanamin-hydrochlorid (1:1) (57%) (Verbindung 11) erhielt.

### Beispiel B4

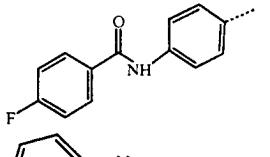
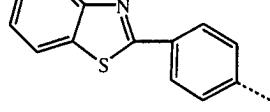
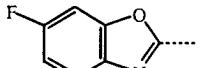
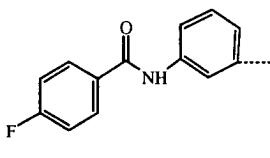
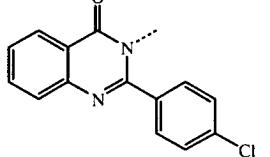
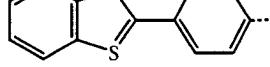
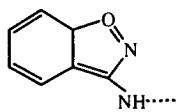
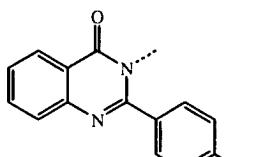
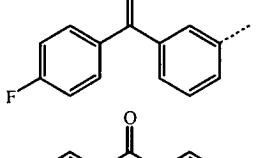
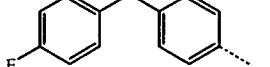
**[0062]** Eine Mischung von 4-Fluorbenzoylchlorid (0,01 mol), Zwischenprodukt (13) (0,01 mol) und  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4 g) in  $\text{CHCl}_3$  (100 ml) wurde 30 Minuten lang unter Rückfluß gerührt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Der Niederschlag wurde abgesaugt und der Filterkuchen wurde mit Wasser verrührt, dann abfiltriert und mit  $\text{CH}_3\text{CN}$  verrührt, abfiltriert, mit Diisopropylether gewaschen und getrocknet, wodurch man 2,4 g N-[4-[(3,4-Dihydrobenzofuro[3,2-c]pyridin-2(1H)-yl)methyl]phenyl]-4-fluorbenzamid (Verbindung 14) erhielt.

**[0063]** In Tabelle 1 sind Verbindungen der Formel (I) aufgeführt, die gemäß einem der obigen Beispiele dargestellt wurden.

Tabelle 1



Verb. Nr.	Bsp. Nr.	R¹	X	Alk	D	Salz/Schmp.
1	B1a	H	S	CH <sub>2</sub>		(E)-2-Butendioat (1:1)
2	B1b	8-OCH <sub>3</sub>	S	CH <sub>2</sub>		
3	B1b	7-Cl	S	CH <sub>2</sub>		HCl (1:1)
4	B2a	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		
5	B2a	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
6	B2a	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
7	B2b	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		(E)-2-Butendioat (2:1)
8	B2c	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
9	B2c	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		
10	B1c	CH <sub>3</sub>	S	CH <sub>2</sub>		HCl (1:1)
11	B3	CH <sub>3</sub>	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:1)
12	B3	7-OCH <sub>3</sub>	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:1)
13	B3	8-Cl	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:1)

Verb. Nr.	Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	X	Alk	D	Salz/Schmp.
14	B4	H	O	CH <sub>2</sub>		
15	B2c	H	O	CH <sub>2</sub>		
16	B2a	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		(E)-2- Butendioat (1:1)
17	B4	H	O	CH <sub>2</sub>		HCl (1:1)
18	B2c	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2- Butendioat (2:1)
19	B2c	H	O	CH <sub>2</sub>		
20	B3	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		(E)-2- Butendioat (2:1)
21	B2c	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2- Butendioat (1:1)
22	B2c	H	O	CH <sub>2</sub>		HCl (1:1)
23	B2c	H	O	CH <sub>2</sub>		HCl (1:1)

## C. Pharmakologische Beispiele

Beispiel C.1: In-vitro-Bindungsaffinität zu  $\alpha_2$ -Rezeptoren

[0064] Die Wechselwirkung der Verbindungen der Formel (I) mit  $\alpha_2$ -Rezeptoren wurde mit Hilfe von in-vitro-Radioligandenbindungsexperimenten beurteilt.

**[0065]** Dazu wird im allgemeinen eine geringe Konzentration eines Radioliganden mit hoher Bindungsaffinität zu dem Rezeptor mit einer mit einem speziellen Rezeptor angereicherten Probe einer Gewebepräparation oder mit einer Präparation von klonierte Humanrezeptoren exprimierenden Zellen in einem gepufferten Medium inkubiert. Bei der Inkubation bindet der Radioligand an den Rezeptor. Nach Erreichen von Bindungsgleichgewicht wird die rezeptorgebundene Radioaktivität von der nicht gebundenen Radioaktivität getrennt und die rezeptorgebundene Aktivität gezählt. Die Beurteilung der Wechselwirkung der Testverbindungen mit dem Rezeptor erfolgt in kompetitiven Bindungsexperimenten. Der die Rezeptorpräparation und den Radioliganden enthaltenden Inkubationsmischung werden verschiedene Konzentrationen der Testverbindung zugesetzt. Die Bindung des Radioliganden wird durch die Testverbindung proportional zu seiner Bindungsaffinität und seiner Konzentration inhibiert.

**[0066]** Als Radioligand für die  $\alpha_{2A}$ -,  $\alpha_{2B}$ - und  $\alpha_{2C}$ -Rezeptorbindung dient  $^3\text{H}$ -Rauwolscin und als Rezeptorpräparation die klonierte humane  $\alpha_{2A}$ -,  $\alpha_{2B}$ - und  $\alpha_{2C}$ -Rezeptoren exprimierende CHO-Zelle (Ovarzelle des Chinesischen Hamsters).

**[0067]** Der  $\text{IC}_{50}$ -Wert (die Konzentration, bei der 50% der Rezeptoren inhibiert sind) für die Verbindungen mit den Nummern 1 und 5 bis 23 für die drei Rezeptoren betrug wenigstens  $10^{-6}$  M. Die anderen Verbindungen hatten für die drei Rezeptoren einen  $\text{IC}_{50}$ -Wert von wenigstens  $10^{-5}$  M.

#### D. Beispiele für Zusammensetzungen

**[0068]** Der in diesen Beispielen verwendete Begriff "aktive Substanz" (A.S.) bezieht sich auf eine Verbindung der Formel (I), ein pharmazeutisch unbedenkliches Additionssalz oder eine stereochemisch isomere Form davon.

##### Beispiel D.1: Kapseln

**[0069]** 20 g A.S., 6 g Natriumlaurylsulfat, 56 g Stärke, 56 g Lactose, 0,8 g kolloidales Siliciumdioxid und 1,2 g Magnesiumstearat werden kräftig miteinander verrührt. Die erhaltene Mischung wird dann in 1000 geeignete Hartgelatinekapseln gefüllt, die jeweils 20 mg A.S. enthalten.

##### Beispiel D.2: Lacktabletten

##### Herstellung des Tablettenkerns

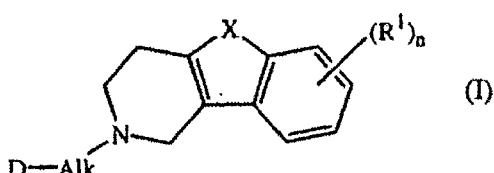
**[0070]** Eine Mischung aus 100 g A.S., 570 g Lactose und 200 g Stärke wird gut vermischt und anschließend mit einer Lösung aus 5 g Natriumdodecylsulfat und 10 g Polyvinylpyrrolidon in etwa 200 ml Wasser befeuchtet. Die feuchte Pulvermischung wird gesiebt, getrocknet und nochmals gesiebt. Dann werden 100 g mikrokristalline Cellulose und 15 g hydriertes Pflanzenöl zugesetzt. Das Ganze wird gut vermischt und zu Tabletten verpreßt, was 10.000 Tabletten ergibt, die jeweils 10 mg der aktiven Substanz enthalten.

##### Überzug

**[0071]** Eine Lösung von 10 g Methylcellulose in 75 ml denaturiertem Ethanol wird mit einer Lösung von 5 g Ethylcellulose in 150 ml Dichlormethan versetzt. Anschließend werden 75 ml Dichlormethan und 2,5 ml 1,2,3-Propantriol zugesetzt. 10 g Polyethylenglykol werden geschmolzen und in 75 ml Dichlormethan gelöst.

#### Patentansprüche

##### 1. Verbindungen der Formel

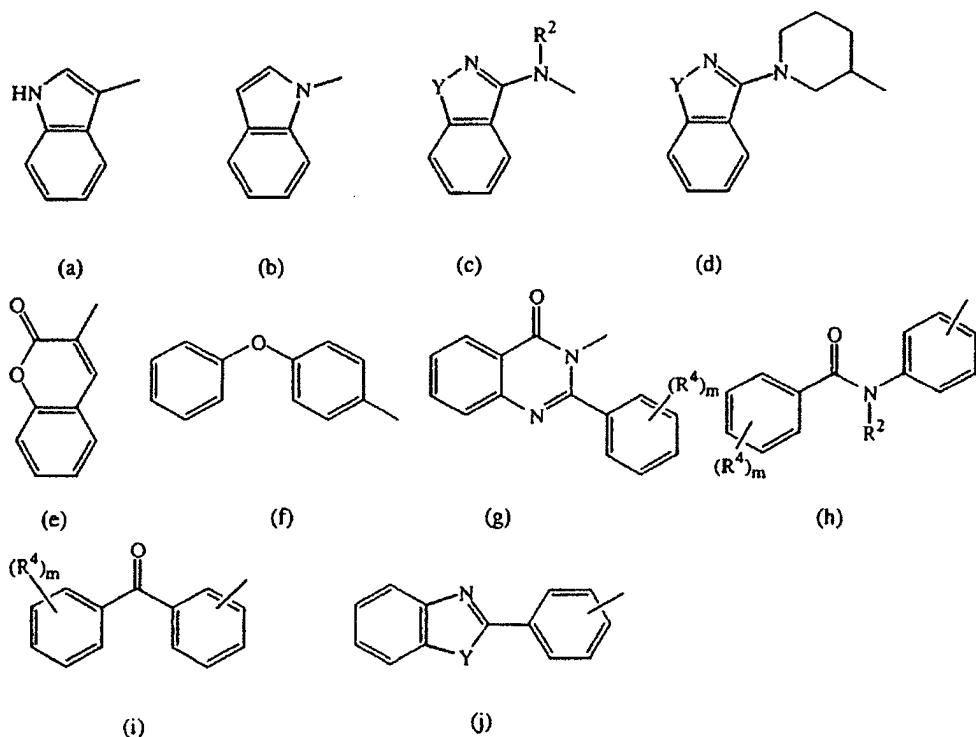


und deren N-Oxidformen, pharmazeutisch unbedenkliche Additionssalze und stereochemisch isomere Formen, wobei:

Alk für  $\text{C}_{1-6}$ -Alkandiyl steht;

n für 1 oder 2 steht;

X für -O-, -S-, -S(=O)- oder -S(=O)<sub>2</sub>- steht;  
 die Reste R<sup>1</sup> jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Nitro, Hydroxy oder C<sub>1-4</sub>-Alkoxy stehen;  
 D für einen Rest der Formel



steht, wobei

die Indices m jeweils unabhängig voneinander für 0, 1 oder 2 stehen;  
 die Reste Y jeweils unabhängig voneinander für -CH<sub>2</sub>- , -O-, -S- oder -NR<sup>3</sup>- stehen;  
 R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen; und die Reste R<sup>4</sup> jeweils unabhängig voneinander für Halogen oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen.

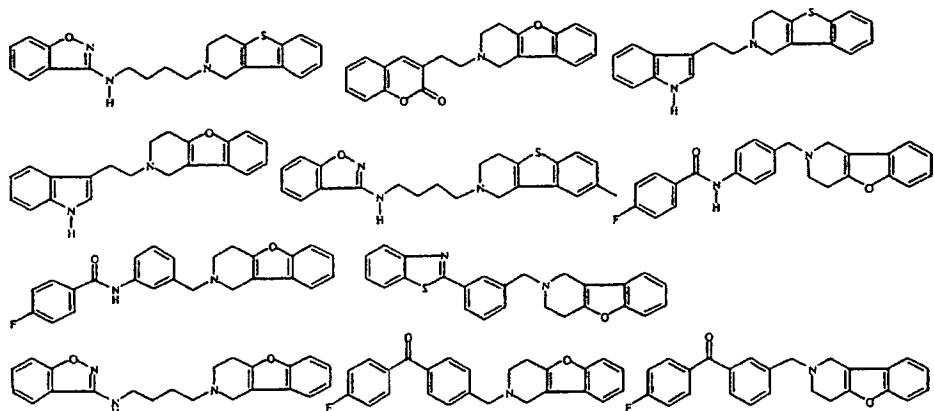
2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei D für ein Rest der Formel (a),(b),(c),(d),(e),(f) oder (g) steht, wobei m für 0 steht; die Reste Y jeweils unabhängig voneinander für -CH<sub>2</sub>- , -O-, -S-, oder -NR<sup>3</sup>- stehen; und R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei n für 1 steht und R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy oder Nitro steht.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei x für -O- oder -S- steht.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei Alk für Methylen, 1,2-Ethandiyl, 1,3-Propandiyl, 1,4-Butandiyl oder 1,5-Pentandiyl steht.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen es sich um



handelt.

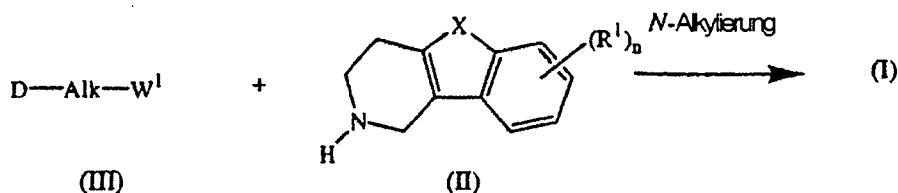
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Verwendung als Medizin.

8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Depression oder Morbus Parkinson.

9. Zusammensetzung, enthaltend einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger und, als Wirkstoff, eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6.

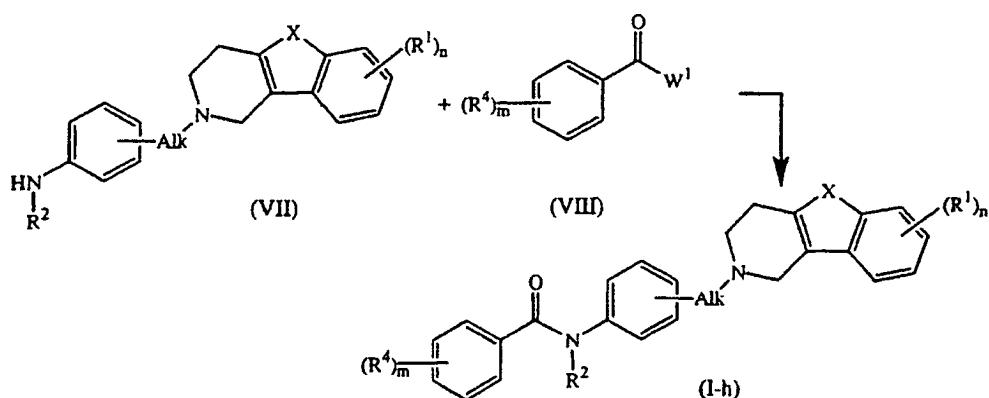
10. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach Anspruch 9, bei dem man eine in einem der Ansprüche 1 bis 6 definierte Verbindung als Wirkstoff in einer innigen Mischung mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger kombiniert.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man  
a) ein Zwischenprodukt der Formel (II) mit einem Alkylierungsmittel der Formel (III)



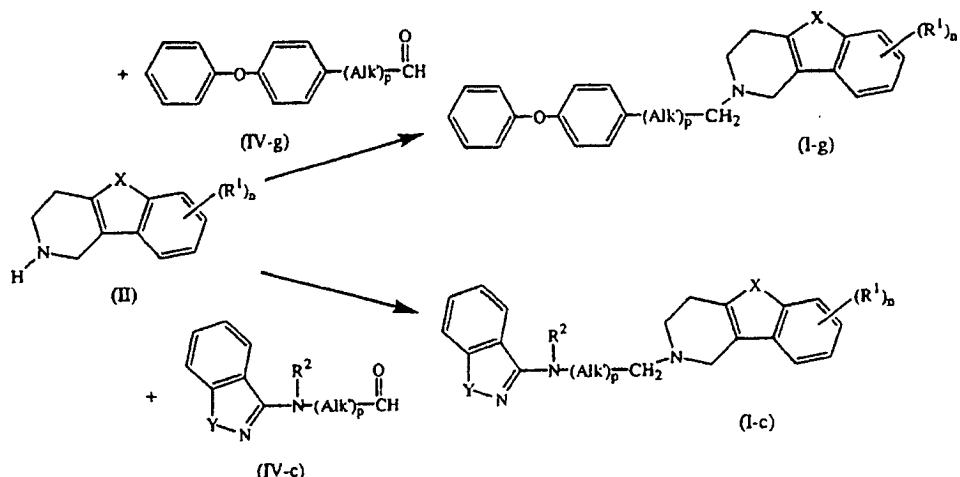
wobei  $W^1$  für eine geeignete Abgangsgruppe steht und D, Alk, X, n und  $R^1$  wie in Anspruch 1 definiert sind, in einem reaktionsinerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators N-alkyliert;

b) eines der Zwischenprodukte der Formel (VII) mit einem der Zwischenprodukte der Formel (VIII)



wobei  $W^1$  für eine geeignete Abgangsgruppe steht und Alk, X, n, m und  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^4$  wie in Anspruch 1 definiert sind, in einem reaktionsinerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators umgesetzt und so eine Verbindung der Formel (I-h) darstellt;

c) ein Zwischenprodukt der Formel (II) reduktiv mit einem Aldehydderivat der Formel (IV-c) oder (IV-g)



wobei Alk' für C<sub>1-5</sub>-AlkandiyI steht, p für 0 oder 1 steht und X, Y, n und R<sup>1</sup> wie in Anspruch 1 definiert sind, durch Reduktion einer Mischung der Reaktionspartner in einem geeigneten reaktionsinerten Lösungsmittel nach dem Stand der Technik bekannten Vorschriften zur reduktiven N-Alkylierung alkyliert und eine Verbindung der Formel (I-c) oder (I-g) bildet;

d) und, falls gewünscht, Verbindungen der Formel (I) nach im Stand der Technik bekannten Transformationen ineinander umwandelt und weiterhin, falls gewünscht, die Verbindungen der Formel (I) durch Behandeln mit einer Säure in ein therapeutisch wirksames, nichttoxisches Säureadditionssalz umwandelt oder durch Behandeln mit einer Base in ein therapeutisch wirksames, nichttoxisches Basenadditionssalz umwandelt oder umgekehrt die Säureadditionssalzform durch Behandeln mit Alkali in die freie Base umwandelt oder das Basenadditionssalz durch Behandeln mit Säure in die freie Säure umwandelt; und, falls gewünscht, stereochemisch isomere Formen oder N-Oxide davon herstellt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen