



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 05 478 T2 2004.03.18**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 119 571 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 05 478.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP99/07419**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 950 627.2**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/20421**

(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: **19.02.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **18.03.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 519/00**  
**C07D 495/04, C07D 491/04**

(30) Unionspriorität:  
**98203370 06.10.1998 EP**

(73) Patentinhaber:  
**Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, BE**

(74) Vertreter:  
**derzeit kein Vertreter bestellt**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:  
**KENNIS, Ludo Edmond J., B-2340 Beerse, BE;  
VAN DEN KEYBUS, F.M.A., B-2340 Beerse, BE;  
MERTENS, Josephus C., B-2340 Beerse, BE**

(54) Bezeichnung: **TRICYCLISCHE DELTA3-PIPERIDINE ALS ALPHA2-ANTAGONISTEN**

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 eingelegt, 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.

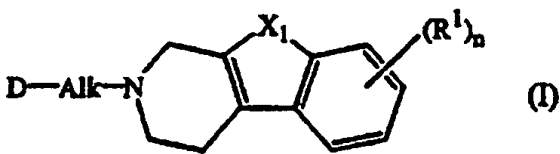
**Beschreibung**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft tricyclische  $\Delta^3$ -Piperidine mit zentraler  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonistenwirkung sowie deren Herstellung, diese Verbindungen enthaltende Zusammensetzungen und ihre Verwendung als Arzneimittel.

[0002] Zentrale  $\alpha_2$ -Adrenozeptor-Antagonisten erhöhen bekanntlich die Noradrenalin-Ausschüttung, indem sie präsynaptische  $\alpha_2$ -Rezeptoren, die auf die Ausschüttung des Neurotransmitters inhibierend wirken, blockieren. Durch Erhöhung der Noradrenalin-Konzentrationen können  $\alpha_2$ -Antagonisten zur Behandlung oder Prophylaxe von Depression, kognitiven Störungen, Parkinsonscher Krankheit, Diabetes mellitus, sexueller Dysfunktion und Impotenz, erhöhtem Augeninnendruck und mit gestörter Peristaltik in Zusammenhang stehenden Krankheiten, da alle diese Beschwerden mit einem Noradrenalinmangel im zentralen oder peripheren Nervensystem verbunden sind.

[0003] Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind neu und haben eine spezifische und selektive Bindungsaffinität zu den verschiedenen bekannten Subtypen der  $\alpha_2$ -Adrenozeptoren, d. h. dem  $\alpha_{2A}$ -,  $\alpha_{2B}$ - und  $\alpha_{2C}$ -Adrenozeptor.

[0004] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel



die N-Oxidformen, pharmazeutisch unbedenklichen Additionssalze und stereochemisch isomeren Formen davon, wobei:

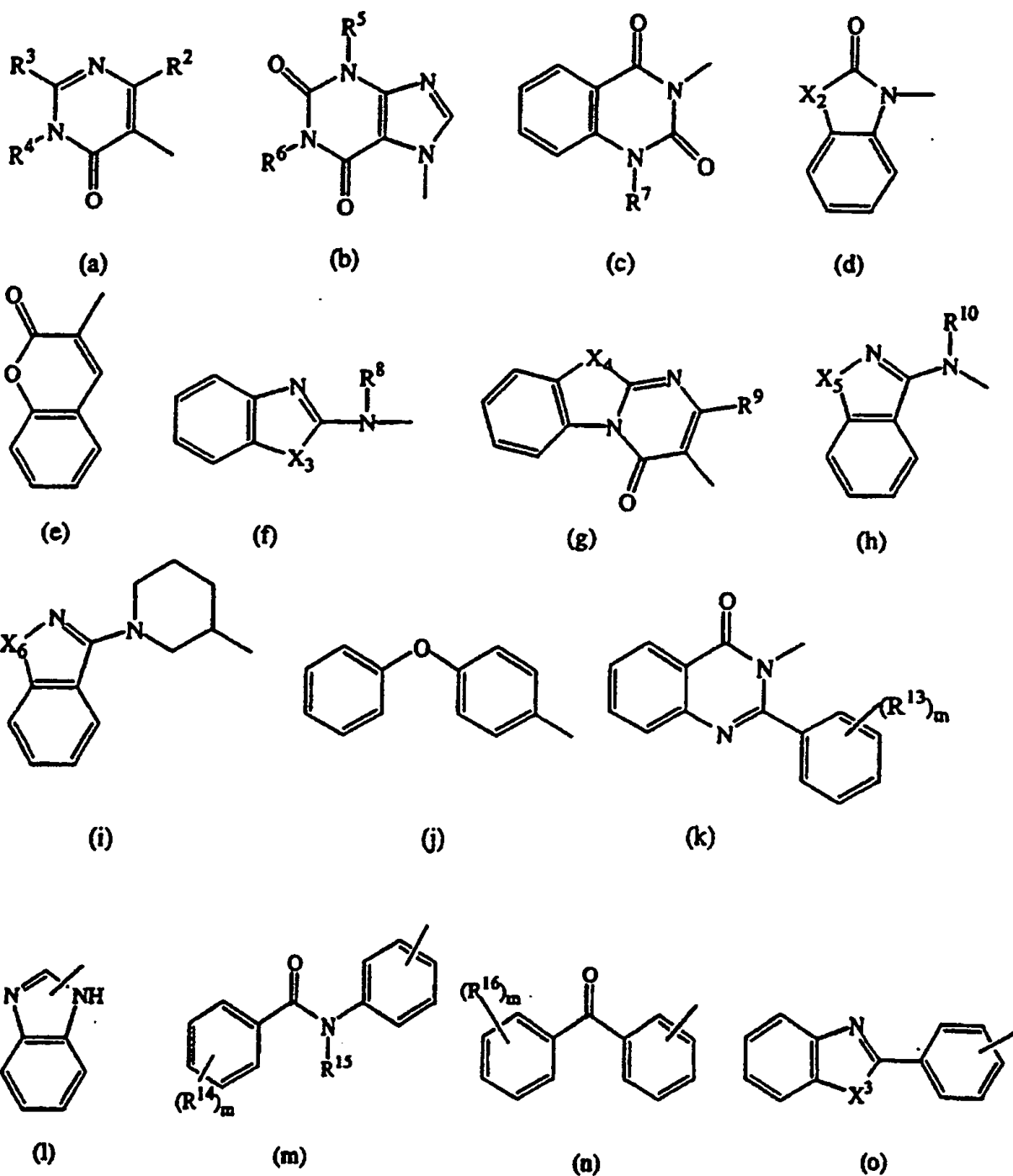
Alk für  $C_{1-6}$ -Alkandiyl steht;

n für 1 oder 2 steht;

$X_1$  für -O-, -S-, -S(=O)- oder -S(=O)<sub>2</sub>- steht;

$R^1$  unabhängig voneinander jeweils für Wasserstoff, Halogen,  $C_{1-6}$ -Alkyl, Nitro, Hydroxy oder  $C_{1-4}$ -Alkyloxy steht;

D für einen Rest der Formel



steht, wobei

m jeweils unabhängig voneinander für 0, 1 oder 2 steht;

$X_2$  für -O- oder -NR<sup>11</sup>- steht;

$X_3$  jeweils unabhängig voneinander für -O-, -S- oder -NR<sup>11</sup>- steht;

$X_4$  für -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-S- oder -NR<sup>12</sup>- steht;

$X_5$  und  $X_6$  jeweils unabhängig voneinander für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S- oder -NR<sup>11</sup>- stehen;

$R^2$  für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl oder Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht;

$R^3$  für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Amino oder Mono- oder Di(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino steht;

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  und  $R^{15}$  jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen;

$R^{12}$  für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder Pyridinyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht;

$R^{13}$ ,  $R^{14}$  und  $R^{16}$  jeweils unabhängig voneinander für Halogen oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen;

$R^3$  und  $R^4$  gemeinsam einen zweiwertigen Rest -R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>- der Formel

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

(a-1)

;

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (a-2)

;

-CH=CH-CH<sub>2</sub>- (a-3)

;

-CH<sub>2</sub>-CH=CH- (a-4)

oder

-CH=CH-CH=CH- (a-5)

bilden können, wobei ein oder zwei Wasserstoffatome der Reste (a-1) bis (a-5) jeweils unabhängig voneinander durch Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy oder C<sub>1-10</sub>-Alkylcarbonyloxy ersetzt sein können oder, sofern möglich, zwei geminale Wasserstoffatome durch C<sub>1-6</sub>-Alkyliden oder Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyliden ersetzt sein können; oder -R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>- auch für

-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (a-6)

;

-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (a-7)

;

-S-CH=CH- (a-8)

;

-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (a-9)

;

-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (a-10)

;

-NH-CH=CH- (a-11)

;

-NH-CH=N- (a-12)

;

-S-CH=N- (a-13)

oder

-CH=CH-O- (a-14)

stehen kann, wobei ein oder, sofern möglich, zwei oder drei Wasserstoffatome in den Resten (a-6) bis (a-14) jeweils unabhängig voneinander durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder Aryl ersetzt sein können; und Aryl für gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei, unter Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Mercapto, Amino, Mono- und Di(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, Carboxyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy-carbonyl und C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiertes Phenyl steht.

[0005] In den vorhergehenden Definitionen steht Halogen generell für Fluor, Chlor, Brom und Iod. C<sub>1-4</sub>-Alkyl

bedeutet 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. C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet C<sub>1-4</sub>-Alkylreste und deren höhere Homologe mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Pentyl, Hexyl und dergleichen. C<sub>1-10</sub>-Alkyl bedeutet C<sub>1-6</sub>-Alkylreste und deren höhere Homologe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl und dergleichen. C<sub>1-5</sub>-Alkandiyl bedeutet zweiwertige geradkettige oder verzweigt-kettige Alkandiylreste mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methylen, 1,2-Ethandiyl, 1,3-Propandiyl, 1,4-Butandiyl, 1,5-Pentandiyl und dergleichen. C<sub>1-6</sub>-Alkandiyl bedeutet C<sub>1-5</sub>-Alkandiyl und deren höheres Homolog mit 6 Kohlenstoffatomen, wie 1,6-Hexandiyl und dergleichen. C<sub>1-6</sub>-Alkylden bedeutet zweiwertige geradkettige oder verzweigt-kettige Alkyldenreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Methylen, Ethylden, 1-Propylden, 1-Butylden, 1-Pentylden, 1-Hexylden und dergleichen.

[0006] Unter den hier angesprochenen Additionssalzen versteht man die therapeutisch wirksamen Additionssalzformen, 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.

[0007] 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. Die Salze erhält man zweckmäßigerweise durch Behandeln der Verbindungen der Formel (I), die saure Protonen 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.

[0008] Umgekehrt lassen sich die Salzformen durch Behandlung mit einer geeigneten Base bzw. Säure in die freien Formen überführen.

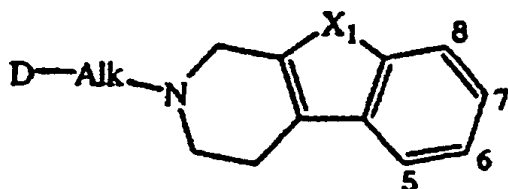
[0009] Der Begriff Additionssalz umfaßt im Sinne der obigen Verwendung auch die Solvate, die die Verbindungen der Formel (I) zu bilden vermögen. Die Solvate sollen in den Schutzbereich der vorliegenden Erfindung fallen. Beispiele für derartige Solvate sind Hydrate, Alkoholate und dergleichen.

[0010] 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.

[0011] Unter dem hier verwendeten Begriff "stereochemisch isomere Formen" sind alle möglichen isomeren Formen zu verstehen, in denen die Verbindungen der Formel (2) 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.

[0012] 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.

[0013] Wenn im folgenden von der Position des Substituenten R<sup>1</sup> die Rede ist, wird die folgende Numerierung verwendet:



[0014] Der Begriff "Verbindungen der Formel (I)" soll bei jeder nachfolgenden Erwähnung auch die N-Oxidformen, die pharmazeutisch unbedenklichen Additionssalze und alle stereoisomeren Formen davon miteinschließen.

[0015] Spezielle Verbindungen sind diejenigen Verbindungen der Formel (I), worin D für einen Rest der Formel (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k) oder (l) steht; m für 0 steht und Aryl für gegebenenfalls durch Halogen oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiertes Phenyl steht.

[0016] Eine interessante Gruppe von Verbindungen bilden diejenigen Verbindungen der Formel (I), worin n für 1 und R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy oder Nitro steht; insbesondere steht R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Chlor, Fluor, Methyl oder Methoxy.

[0017] In dem Fall, daß R<sup>1</sup> nicht für Wasserstoff steht, ist R<sup>1</sup> zweckmäßigerweise in Position 6 oder 7 an das

tricyclische Ringsystem gebunden.

[0018] Eine weitere interessante Gruppe von Verbindungen bilden diejenigen Verbindungen der Formel (I), worin Alk für Methylen, 1,2-Ethandiyl, 1,3-Propandiyl, 1,4-Butandiyl oder 1,5-Pentandiyl steht.

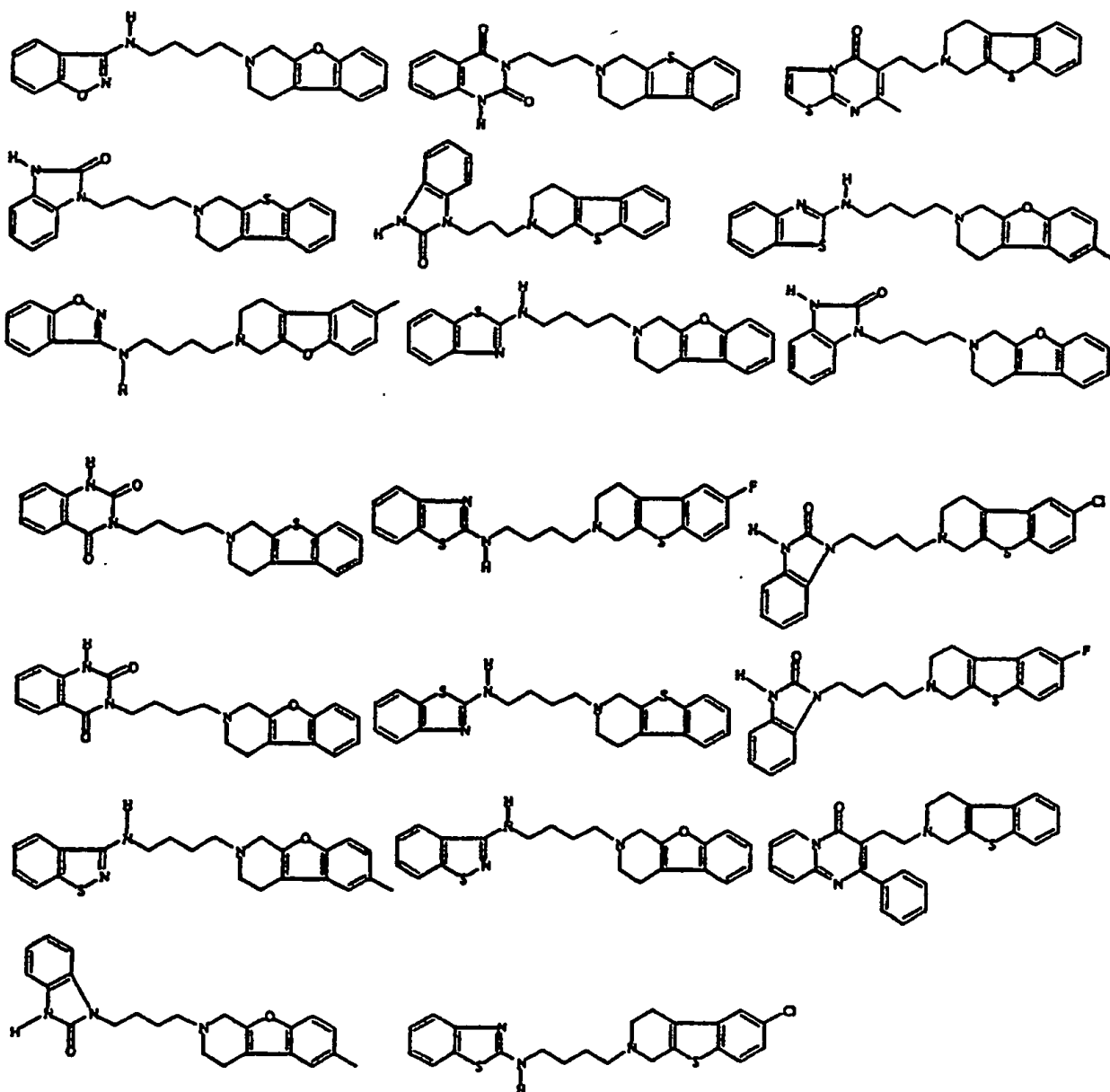
[0019] Noch eine weitere interessante Gruppe von Verbindungen bilden diejenigen Verbindungen der Formel (I), worin D für einen Rest der Formel (a), worin R<sup>2</sup> Aryl oder Methyl bedeutet und R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam einen zweiwertigen Rest der Formel (a-5) oder (a-8) bilden; einen Rest der Formel (b), worin R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl und vorzugsweise Methyl bedeuten; einen Rest der Formel (c), worin R<sup>7</sup> Wasserstoff bedeutet; einen Rest der Formel (d), worin X<sub>2</sub> -NR<sup>11</sup>- bedeutet und R<sup>11</sup> Wasserstoff bedeutet; einen Rest der Formel (e); einen Rest der Formel (f), worin X<sub>3</sub> -S- bedeutet und R<sup>8</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl und vorzugsweise Methyl bedeutet; einen Rest der Formel (g), worin X<sub>4</sub> -CH<sub>2</sub>-S- oder -NR<sup>12</sup>- bedeutet und R<sup>12</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder Pyridinyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl und vorzugsweise Ethyloxyethyl oder Pyridinylmethyl bedeutet; einen Rest der Formel (h), worin X<sub>5</sub> -O- oder -S- bedeutet und R<sup>10</sup> Wasserstoff bedeutet; einen Rest der Formel (j) oder einen Rest der Formel (k), worin m vorzugsweise 1 bedeutet und R<sup>13</sup> Halogen bedeutet, steht.

[0020] Besondere Verbindungen sind diejenigen Verbindungen der Formel (I), worin X<sub>1</sub> für -O- oder -S- steht.

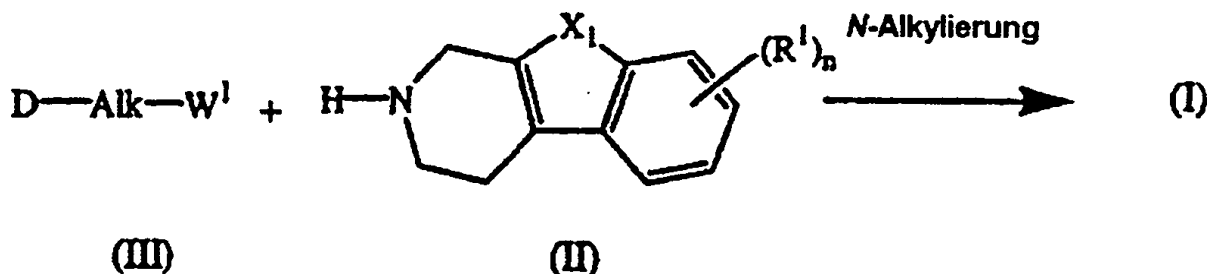
[0021] Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel (I), worin n für 1 steht, R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Chlor, Fluor, Methoxy oder Methyl steht, X<sub>1</sub> für -O- oder -S- steht und D für einen Rest der Formel (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (j) oder (k) steht.

[0022] Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der Formel (2), worin D für einen Rest der Formel (a), (c), (d), (f) und (h) steht; X<sub>1</sub> für O oder S steht; n für 1 steht; R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Halogen oder Methyl steht und in Position 6 steht und Alk für 1,2-Ethandiyl, 1,3-Propandiyl oder 1,4-Butandiyl steht.

[0023] Ganz besonders bevorzugt sind die nachstehend dargestellten Verbindungen oder die N-Oxidformen, pharmazeutisch unbedenklichen Additionssalze und stereochemisch isomeren Formen davon:



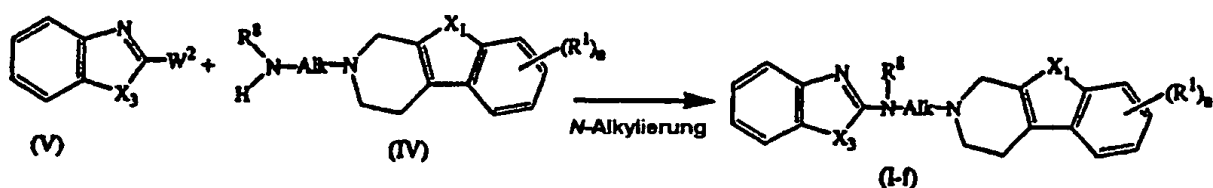
[0024] Die Verbindungen der Formel (2) können im allgemeinen durch N-Alkylierung eines Zwischenprodukts der Formel (II) mit einem Alkylierungsmittel der Formel (III) nach der in EP-A-0,037,265, EP-A-0,070,053, EP-A-0,196,132 und EP-A-0,378,255 beschriebenen Verfahrensweise hergestellt werden. Insbesondere 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.



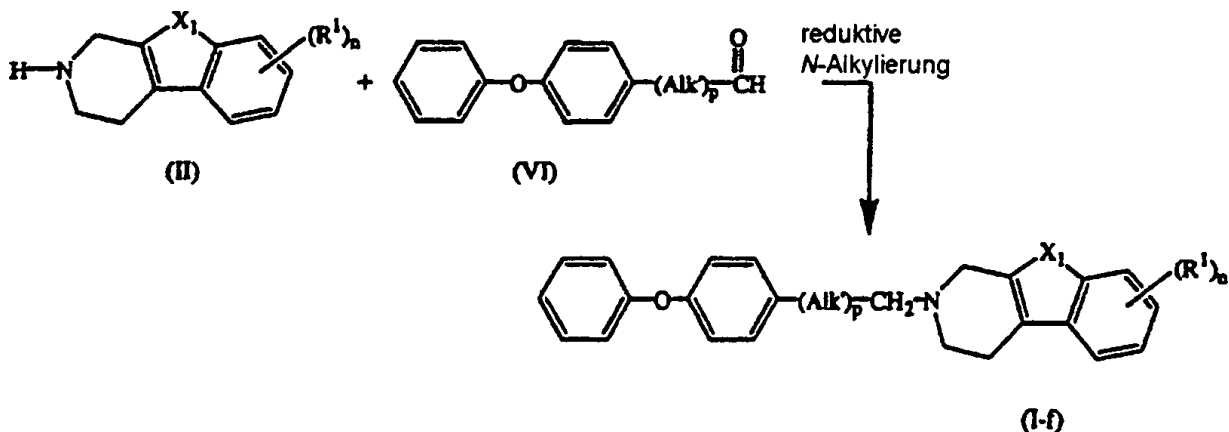
[0025] Im Zwischenprodukt (III) steht  $W^1$  für eine geeignete reaktive Abgangsgruppe, wie Halogen, z. B. Chlor, Brom oder Iod, Sulfonyloxy, z. B. Methansulfonyloxy oder 4-Methylbenzolsulfonyloxy.

[0026] 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.

[0027] Die Verbindungen der Formel (I), in denen (D) für einen Rest der Formel (f) steht und die durch die Formel (If) wiedergegeben werden, können durch N-Alkylierung einesamins der Formel (IV) mit einem Zwischenprodukt der Formel (V), worin  $W^2$  für eine geeignete reaktive Abgangsgruppe, wie beispielsweise ein Halogen, steht, hergestellt werden.



[0028] Bei einem speziellen Weg zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I), in denen (D) für einen Rest der Formel (j) steht und Alk für  $-(Alk')_p-CH_2-$ , worin  $Alk'$   $C_{1-5}$ -Alkandiyli bedeutet und p 0 oder 1 bedeutet, steht und die durch die Formel (I-j) wiedergegeben werden, wird ein Zwischenprodukt der Formel (II) mit einem Aldehydderivat der Formel (VI) reaktiv N-alkyliert.



[0029] Die reduktive N-Alkylierung kann zweckmäßigerweise durchgeführt werden, indem man eine Mischung der Reaktanden in einem geeigneten, unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel nach an sich bekannten Methoden zur reduktiven N-Alkylierung reduziert. Insbesondere kann man die Reaktionsmischung zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit rühren und/oder erhitzen. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind 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 Wasserstoffatmosphäre, gegebenenfalls bei erhöhter Temperatur und/oder erhöhtem Druck, in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, wie beispielsweise Palla-

dium auf Kohle, Platin auf Kohle und dergleichen. Zur Verhinderung der unerwünschten weiteren Hydrierung bestimmter funktioneller Gruppen in den Reaktanden und Reaktionsprodukten kann es von Vorteil sein, der Reaktionsmischung ein geeignetes Katalysatorgift zuzusetzen, z. B. Thiophen, Chinolin/Schwefel und dergleichen. In einigen Fällen kann es auch von Vorteil sein, der Reaktionsmischung ein Alkalimetallsalz zuzusetzen, wie beispielsweise Kaliumfluorid, Kaliumacetat und dergleichen.

[0030] Die Verbindungen der Formel (I) können durch an sich bekannte Transformationen funktioneller Gruppen ineinander umgewandelt werden.

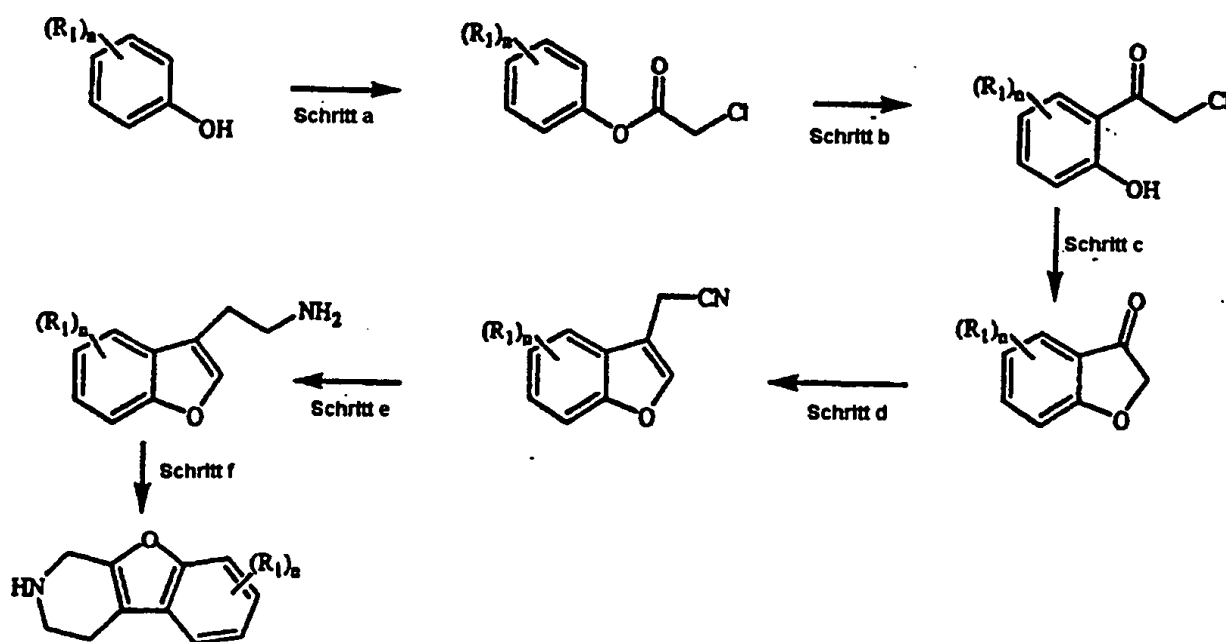
[0031] Die Verbindungen der Formel (I) lassen sich nach an sich bekannten Methoden zur Umwandlung eines dreiwertigen Stickstoffs in seine N-Oxidform auch in die entsprechenden N-Oxidformen überführen. Diese N-Oxidation kann im allgemeinen so durchgeführt werden, daß man das Edukt der Formel (I) mit einem 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 Peroxysäuren, 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, niedere Alkanole, z. B. Ethanol und dergleichen, Kohlenwasserstoffe, z. B. Toluol, Ketone, z. B. 2-Butanon, halogenierte Kohlenwasserstoffe, z. B. Dichlormethan, sowie Gemische derartiger Lösungsmittel.

[0032] Eine Reihe von Zwischenprodukten und Edukten sind im Handel erhältlich oder bekannt und nach an sich bekannten Verfahrensweisen zugänglich.

[0033] 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.

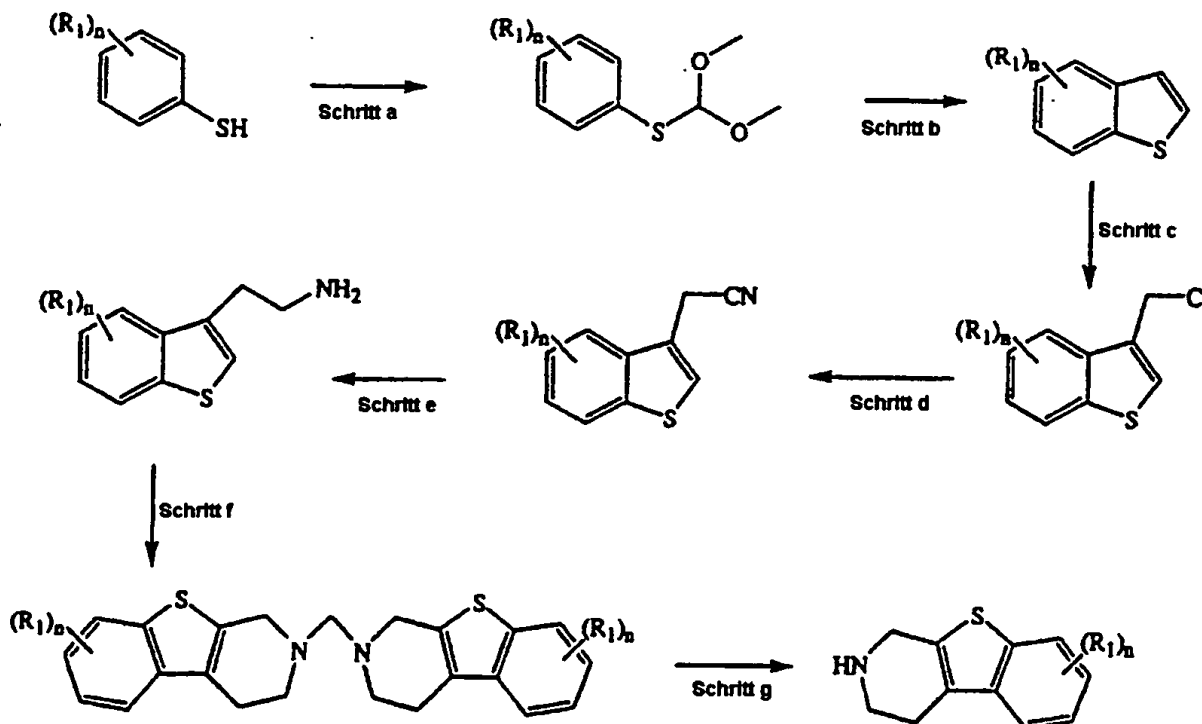
[0034] Zwischenprodukte der Formel (22), worin  $X_1$  für -Osteht, können gemäß Syn. Comm. (1995), S. 3883-3900, und J. Chem. Soc., 1965, S. 4939-4953, und nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. Eine allgemeine Verfahrensweise ist in Schema 1 dargestellt.

Schema 1



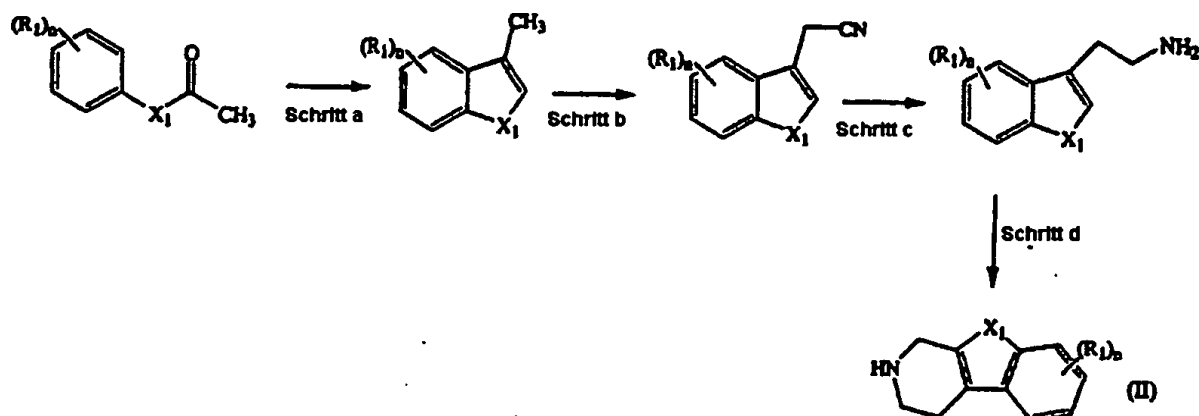
[0035] Zwischenprodukte der Formel (II), worin  $X_1$  für -Ssteht, können gemäß J. Med. Chem., 1992, 35(7), S. 1176-1182, und nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. Eine allgemeine Verfahrensweise ist in Schema 2 dargestellt.

Schema 2

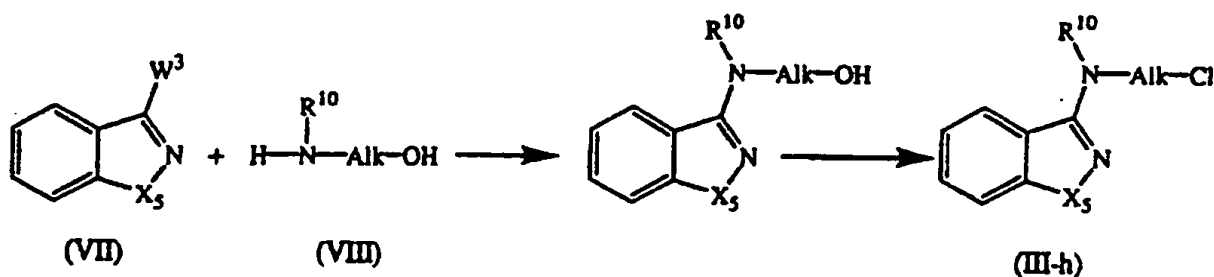


[0036] Alternativ dazu können Zwischenprodukte der Formel (II) gemäß Synth. Comm., 1995, S. 3883–3900, und nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden. Eine allgemeine Verfahrensweise ist in Schema 3 dargestellt.

Schema 3



[0037] Zwischenprodukte der Formel (III), in denen D für einen Rest der Formel (h) steht und die durch die Formel (III-h) wiedergegeben werden, können durch Umsetzung eines Benzisoxazols oder Benzisothiazols der Formel (VII), worin W<sup>3</sup> für eine geeignete Abgangsgruppe, wie ein Halogen, steht, mit einem Aminoalkohol-Derivat der Formel (VIII) in Gegenwart eines Katalysators, wie Kaliumiodid, hergestellt werden. Zweckmäßigerweise wird die Reaktionsmischung bei erhöhten Temperaturen gerührt. Im Anschluss daran kann man in das so gebildete Alkoholderivat nach an sich bekannten Methoden eine geeignete Abgangsgruppe, wie ein Halogen, z. B. Chlor einführen, beispielsweise indem man den Alkohol in einem Lösungsmittel, wie Chloroform, mit Thionylchlorid umsetzt.



[0038] 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.

[0039] 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.

[0040] 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, Parkinsonsche Krankheit, Diabetes mellitus, sexuelle Dysfunktion und Impotenz sowie erhöhter Augeninnendruck.

[0041] Es wurde 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).

[0042] Es wurde außerdem nachgewiesen, daß durch die Blockade von  $\alpha_2$ -Rezeptoren eine Erhöhung von extrazellulärem DOPAC (3,4-Dihydrophenylethylsäure), einem Metaboliten von Dopamin und Noradrenalin, induziert werden kann.

[0043] Im Hinblick auf die Brauchbarkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Behandlung von Krankheiten, die mit einem Noradrenalinmangel im Zentralnervensystem verbunden sind, insbesondere Depression und Parkinsonsche Krankheit, stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von Warmblütern, die an derartigen Krankheiten, insbesondere Depression und Parkinsonsche Krankheit, leiden, bereit, bei dem man eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel (2) oder eines pharmazeutisch unbedenklichen Additionssalzes davon verabreicht.

[0044] 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).

[0045] Im allgemeinen wird angenommen, daß eine wirksame therapeutische Tagesmenge etwa 0,01 mg/kg bis etwa 4 mg/kg Körpergewicht beträgt.

[0046] 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 Parkinsonscher Krankheit.

[0047] 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.

[0048] Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben auch die Fähigkeit, schnell in das Zentralnervensystem einzudringen.

[0049] 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 vereint man eine therapeutisch 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, Elixieren 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, Baumwollsamöl, Maisöl, Sojabohnenöl, 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 (2) sind aufgrund ihrer gegenüber der entsprechenden freien Basen- oder Säureform erhöhten Wasserlöslichkeit offensichtlich besser für die Herstellung von wäßrigen Zusammensetzungen geeignet.

[0050] Zwecks einfacher Verabreichung und einheitlicher Dosierung ist es besonders vorteilhaft, die obengenannten 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.

[0051] Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern.

#### Versuchsteil

[0052] Im folgenden steht "RT" für Raumtemperatur, "THF" für Tetrahydrofuran und "DIPE" für Diisopropylether.

#### A. Herstellung der Zwischenverbindungen

##### Beispiel A1

a) Eine Mischung aus 3-Chlor-1,2-benzisoxazol (0,08 mol), 4-Amino-1-butanol (0,24 mol) und KI (1 g) wurde 4 Tage bei 80°C gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt, in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst und mittels Säulenchromatographie am Kieselgel (Elutionsmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5) gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und vom Lösungsmittel befreit, was 15,4 g (93%) 4-(1,2-Benzisoxazol-3-ylamino)-1-butanol (Zwischenp. 1) ergab.

b) Thionylchlorid wurde auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit einer Lösung von Zwischenprodukt (1) (0,048 mol) in  $\text{CHCl}_3$  (20 ml) versetzt, wonach die Reaktionsmischung über Nacht bei RT gerührt wurde. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mit Wasser gewaschen. Dann wurde die Reaktionsmischung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die abgetrennte organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und vom Lösungsmittel befreit, was 10,4 g N-(4-Chlorbutyl)-1,2-benzisoxazol-3-amin (Zwischenp. 2) ergab.

## Beispiel A2

- a) Umsetzung unter Stickstoffatmosphäre. 60%iges NaH (0,17 mol) wurde in THF (350 ml) gerührt und über einen Zeitraum von ±20 Minuten tropfenweise mit einer Lösung von Cyanomethylphosphonsäurediethylester (0,17 mol) in THF (150 ml) versetzt (exothermer Temperaturanstieg auf 30°C). Die Mischung wurde 20 Minuten bei RT gerührt und dann auf 0°C abgekühlt. Dann wurde bei 0°C über einen Zeitraum von 30 Minuten eine Lösung von 5-Methyl-3-benzofuranon (0,15 mol) in THF (350 ml) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei RT gerührt und dann in Wasser (1500 ml) gegossen und gerührt. Diese Mischung wurde mit Ether und DIPE (2 x) extrahiert, getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexan 50/50) gereinigt. Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und vom Lösungsmittel befreit, was 21,2 g (82%) 5-Methyl-3-benzofuranacetonitril (Zwischenp. 3) ergab.
- b) Eine Mischung aus Zwischenprodukt (3) (0,12 mol) in NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (400 ml) wurde mit Raney-Nickel (3 g) als Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von H<sub>2</sub> (2 Äquiv.) wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde an Kieselgel auf einem Glasfilter (Elutionsmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 98/2 bis 96/4) gereinigt. Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand (±2,1 g) wurde in 2-Propanol (500 ml) gelöst und mit HCl/2-Propanol in das Salzsäuresalz (1 : 1) überführt. Die Mischung wurde bei RT gerührt. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde in DIPE gerührt, abfiltriert und getrocknet, was 24,4 (96%) 5-Methyl-3-benzofuranethenamin-hydrochlorid (1 : 1) (Zwischenp. 4) ergab.
- c) Eine Mischung aus Zwischenprodukt (4) (0,0024 mol) in H<sub>2</sub>O (2 ml), Essigsäure (2 ml) und 37%igem Formal (2 ml) wurde eine Stunde bei 100°C gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und in 1 M NaOH (50 ml) gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann in 1 N HCl (100 ml) gelöst. Die Mischung wurde 15 Minuten auf einem warmen Wasserbad (80°C) gerührt und dann vom Lösungsmittel befreit. Nach Zugabe von 2-Propanol wurde das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wurde in siedendem 2-Propanol gerührt und dann unter Rühren auf RT abkühlen gelassen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, was 0,40 g 1,2,3,4-Tetrahydro-6-methylbenzofuro[2,3-c]pyridin-monohydrochloridmonohydrat (Zwischenp. 5) ergab.

## Beispiel A3

- a) Eine Mischung aus 1,2,3,4-tetrahydro[1]benzothieno-[2,3-c]pyridin (0,02 mol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 g), KI (0,1 g) und 4-Chlorbutannitril (0,025 mol) in Acetonitril (50 ml) und Methylbenzol (150 ml) wurde gerührt und über Nacht unter Rückfluß erhitzt und dann abgekühlt und filtriert. Der nach Eindampfen des Filtrats verbleibende Rückstand (Öl) wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 98/2) gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und vom Lösungsmittel befreit, was 5,2 g 3,4-Dihydrobenzothieno[2,3-c]pyridin-2(1H)-butannitril (Zwischenp. 6) ergab.
- b) Eine Mischung aus Zwischenprodukt (6) (0,0195 mol) in NH<sub>3</sub>/CH<sub>3</sub>OH (200 ml) wurde in Gegenwart von Thiophenlösung (4 ml) mit Raney-Nickel (4 g) als Katalysator hydriert. Nach Aufnahme von H<sub>2</sub> (2 Äquiv.) wurde der Katalysator über Dicalite abfiltriert und das Filtrat eingedampft, was 3,9 g 3,4-Dihydrobenzothieno-[2,3-c]pyridin-2(1H)-butanamin (Zwischenp. 7) ergab.

## Beispiel A4

- a) Eine Mischung aus 6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-c]pyridin (0,02 mol), 4-Chlorbutylcarbamidsäure-1,1-dimethylethylester (0,02 mol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,5 g) und KI (0,1 g) in 4-Methyl-2-pentanon (300 ml) wurde gerührt und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und filtriert, wonach das Filtrat eingedampft wurde. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96/4) gereinigt. Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und vom Lösungsmittel befreit, was 5,2 g [4-(6-Chlor-3,4-dihydrobenzo[1]thieno[2,3-c]pyridin-2(1H)-yl)butyl]-carbamidsäure-1,1-dimethylethylester (Zwischenp. 8) ergab.
- b) Eine Mischung aus Zwischenprodukt (8) (0,013 mol) in HCl/2-Propanol (50 ml) und 2-Propanol (100 ml) wurde gerührt und 30 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wurde der Niederschlag (HCl-Salz) abfiltriert und mit NH<sub>4</sub>OH in die freie Base überführt. Diese Mischung wurde mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die abgetrennte organische Schicht wurde getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter CH<sub>3</sub>CN/DIPE trituriert, abfiltriert und getrocknet, was 2,2 g 6-Chlor-3,4-dihydrobenzo[1]-thieno[2,3-c]pyridin-2(1H)butanamin (Zwischenp. 9) ergab.

## Beispiel A5

- a) Eine Mischung aus 37%igem Formaldehyd (31 g) und  $\text{ZnCl}_2$  (10 g) in Essigsäureethylester (90 ml) und 12 N HCl (190 ml) wurde bei  $-10^\circ\text{C}$  gerührt. Dann wurde bis zur Sättigung (bei  $-10^\circ\text{C}$ ) HCl (Gas) durch die Mischung geleitet. Dann wurde bei  $<0^\circ\text{C}$  5-Fluorbenzo[b]thiophen (0,35 mol) zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Toluol (200 ml) versetzt und kräftig gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit wäßriger  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Hexan trituriert, filtriert und getrocknet, was 58 g 3-(Chlormethyl)-5-fluorbenzo[b]thiophen (82,6) (Zwischenp. 10) ergab.
- b) Eine Mischung aus Natriumcyanid (0,33 mol) und Octahydrodibenzo[b, k][1,4,7,10,13,16]hexaoxacyclooctadecin (0,050 g) in Dimethylsulfoxid (110 ml) wurde bei  $30^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Zugabe von Zwischenprodukt (10) (0,29 mol) über einen Zeitraum von 30 min wurde die Mischung unter Rühren auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Dann wurde die Reaktionsmischung in Eiswasser gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und dann in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Die organische Lösung wurde getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit, was 5-Fluorbenzo[b]thiophen-3-acetonitril (Zwischenp. 11) ergab.
- c) Eine Mischung aus Zwischenprodukt (11) (0,29 mol) in  $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$  (700 ml) wurde in Gegenwart einer Thiophenlösung (10 ml) mit Raney-Nickel (5 g) als Katalysator bei  $14^\circ\text{C}$  hydriert. Nach Aufnahme von  $\text{H}_2$  (2 Äquiv.) wurde der Katalysator über Dicalite abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  96/4) gereinigt. Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in DIPE gelöst und mit HCl/2-Propanol in das Salzsäuresalz (1 : 1) überführt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit DIPE gewaschen und getrocknet, was 48,5 g 5-Fluorbenzo[b]thiophen-3-ethanamin-hydrochlorid(1 : 1) (Zwischenp. 12) ergab.
- d) Eine Mischung aus Zwischenprodukt (12) (0,21 mol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (190 ml), Essigsäure (190 ml) und 37%igem Formaldehyd (190 ml) wurde gerührt und eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und dann unter Rühren in 4N NaOH (1200 ml) gegossen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und unter  $\text{CH}_3\text{CN}$  trituriert, abfiltriert, mit DIPE gewaschen und getrocknet, was 21 g 1,1-Methylen-bis[6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-c]-pyridin (Zwischenp. 13) ergab.
- e) Eine Mischung aus Zwischenprodukt (13) (0,049 mol) in Wasser (1700 ml) und 12 N HCl (285 ml) wurde gerührt und eine Stunde unter Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit  $\text{CH}_3\text{CN}$  und DIPE gewaschen und getrocknet, was 17,7 g 6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-c]pyridin-hydrochlorid (Zwischenp. 14) ergab.

## Beispiel A6

[0053] Umsetzung unter  $\text{N}_2$ -Atmosphäre. Eine Lösung von 1,2-ethandisäuredichlorid (0,026 mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml) wurde bei  $-60^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Zutropfen von Dimethylsulfoxid (3,8 ml) bei  $-60^\circ\text{C}$  wurde die Mischung 10 min gerührt. Nach Zutropfen einer Lösung von Zwischenprodukt (1) (0,024 mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (120 ml) bei  $-60^\circ\text{C}$  wurde die Mischung eine Stunde bei  $-60^\circ\text{C}$  gerührt. Nach Zutropfen von N,N-Diethylethanamin (13,7 ml) wurde die Reaktionsmischung 10 min bei  $-60^\circ\text{C}$  gerührt und dann auf Raumtemperatur kommen gelassen. Dann wurde die Mischung in Wasser (250 ml) gegossen. Nach 10 min Rühren wurde die abgetrennte organische Schicht getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter Hexan trituriert, abfiltriert und getrocknet, was 3,9 g 4-(1,2-benzisoxazol-3-ylamino)butanal (80%) (Zwischenp. 15) ergab.

## B. Herstellung der Endverbindungen

## Beispiel B1

[0054] Eine Mischung aus 1,2,3,4-Tetrahydrobenzofuro[2,3-c]-pyridin-hydrochlorid(1 : 1) (0,007 mol), 3-(2-Chlorethyl)-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on (0,012 mol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,015 mol) und KI (katalytisch wirksame Menge) in 2-Butanon (100 ml) wurde gerührt und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung heiß filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  98/2 bis 97/3) gereinigt. Die reinsten Fraktionen wurden gesammelt und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 2-Propanol gelöst und mit (E)-2-Butendisäure (1 g) versetzt. Die Mischung wurde aufgeköcht und dann bei RT gerührt. Der Rückstand wurde abfiltriert und getrocknet, was 2,00 g (61%) 3-[2-(3,4-Dihydrobenzofuro[2,3-c]pyridin-2(1H)-yl)ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on-(E)-2-butendisäuresalz(2 : 1) (Verbindung 1) ergab.

## Beispiel B1b

[0055] Eine Mischung aus 6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro[1]benzothieno[2,3-c]pyridin-hydrochlorid(1 : 1) (0,01 mol), 1-(4-Chlorbutyl)-1,3-dihydro-3-(1-methylethenyl)-2H-benzimidazol-2-on (0,01 mol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,5 g) und KI (0,1 g) in 2-Butanon (200 ml) wurde gerührt und über Nacht unter Rückfluß erhitzt und dann abgekühlt und filtriert. Der nach Eindampfen des Filtrats verbleibende Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 95/5) gereinigt. Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in siedendem HCl/2-Propanol gerührt. Nach Zugabe von DIPE wurde die Mischung gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit DIPE gewaschen und getrocknet. Diese Fraktion wurde in die freie Base überführt und dann mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert. Die abgetrennte organische Schicht wurde getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 2-Propanon gelöst und in das (E)-Butendisäuresalz(1 : 1) überführt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, mit DIPE gewaschen und getrocknet, was 0,82 g 1-[4-(6-Chlor-3,4-dihydrobenzothieno[2,3-c]-pyridin-2(1H)-yl)butyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on-(E)-2-butendisäuresalz(1 : 1) (Verbindung 21) ergab.

## Beispiel B2

[0056] Eine Mischung aus 1,2,3,4-Tetrahydro[1]benzothieno[2,3-c]pyridin-hydrochlorid(1 : 1) (0,00057 mol), 7-(2-Chlorethyl)-1,3-dimethyl-7H-purin-2,6-(1H,3H)-dion (0,100 g) und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,100 g) in 2-Butanon (2 ml) wurde übers Wochenende bei 100°C gerührt. Die gewünschte Verbindung wurde isoliert und mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie an underivatisiertem Kieselgel Kromasil Spherical (55 g, 60 Å, 5 µm) (Säule: 2 cm Innendurchmesser; Elutionsmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 90/10)/CH<sub>3</sub>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) gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und vom Lösungsmittel befreit, was 0,070 g 7-[2-(3,4-Dihydrobenzothieno[2,3-c]pyridin-2(1H)-yl)ethyl]-1,3-dimethyl-1H-purin-2,6(3H,7H)-dion (Verbindung 7) ergab.

## Beispiel B3

[0057] Eine Mischung aus Zwischenprodukt (9) (0,007 mol), 2-Chlorbenzothiazol (0,01 mol) und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 g) in 2-Ethoxyethanol (50 ml) wurde gerührt und 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und filtriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 96/4) gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde unter DIPE/CH<sub>3</sub>CN trituriert, abfiltriert, mit DIPE gewaschen und getrocknet, was 1,75 g N-2-Benzothiazolyl-6-chlor-3,4-dihydrobenzo[1]-thieno[2,3-c]pyridin-2(1H)-butanamin (58,3) (Verbindung 64) ergab.

## Beispiel B4

[0058] Eine Mischung von 3,4-Dihydro-7-methoxybenzofuro[2,3-c]pyridin-2(1H)-butanamin (0,0055 mol), 3-Chlor-1,2-benzisothiazol (0,0089 mol) und NaHCO<sub>3</sub> (0,01 mol) wurde 1,5 Stunden bei 120°C gerührt (Schmelze). Nach Zugabe von 1-Butanol (0,5 ml) wurde die Reaktionsmischung abgekühlt und dann in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gelöst und mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 98/2) gereinigt. Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 2-Propanon gelöst und mit HCl/2-Propanol in das Salzsäuresalz(1 : 2) überführt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, was 1,60 g N-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)-3,4-dihydro-7-methoxybenzofuro[2,3-c]pyridin-2(1H)-butanamin-monohydrochloridmonohydrat (61%) (Verbindung 55) ergab.

## Beispiel B5

[0059] 1,2,3,4-Tetrahydro-7-methoxybenzofuro[2,3-c]pyridin-hydrochloridmonohydrat (0,005 mol) in 1,2-Dichlorethan (30 ml) wurde mit Essigsäure (0,005 mol) versetzt. Nach Zugabe von Zwischenprodukt (15) (0,005 mol) wurde die Mischung gerührt, bis sich alles gelöst hatte. Dann wurde NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,005 mol) zugegeben und die Reaktionsmischung übers Wochenende bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) verdünnt, mit 10%iger Natronlauge gewaschen und dann getrocknet (MgSO<sub>4</sub>), filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>3</sub>OH/NH<sub>3</sub>) 98/2) gereinigt. Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 2-Propanon gelöst und mit (E)-2-Butendisäure (0,8 g) in das (E)-2-Butendisäuresalz überführt. Die Mischung wurde aufgeköcht und dann unter Rühren auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, was 1,50 g N-(1,2-Benzisoxa-

zol-3-yl)-3,4-dihydro-7-methoxybenzofuro[2,3-c]pyridin-2(1H)-butanamin (68%) (Verbindung 65) ergab.

#### Beispiel B6

[0060] Eine Mischung aus Zwischenprodukt (7) (0,015 mol), 2-Chlorbenzothiazol (0,015 mol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3 g) und KI (katalytisch wirksame Menge) in Methylbenzol (150 ml) wurde gerührt und über Nacht unter Rückflug erhitzt und dann auf 50°C abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, wonach das Filtrat eingedampft wurde. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  95/5) gereinigt. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde aus  $\text{CH}_3\text{CN}$  kristallisiert, abfiltriert und getrocknet, was 2,4 g N-2-Benzothiazolyl-3,4-dihydrobenzothieno[2,3-c]-pyridin-2(1H)-butanamin (Verbindung 25) ergab.

#### Beispiel B7

[0061] 1,2,3,4-Tetrahydrobenzofuro[2,3-c]pyridin-hydrochlorid (1 : 1) (0,01 mol) wurde mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}\cdot\text{NH}_4\text{OH}$  in seine freie Base überführt. Eine Mischung aus der freien Base, Zwischenprodukt (2) (0,019 mol) und Triethylamin (0,015 mol) in N,N-Dimethylacetamid (50 ml) wurde 48 Stunden bei 70°C gerührt. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  98/2) gereinigt. Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 2-Propanol gelöst und mit (E)-2-Butendisäure (1 g) behandelt. Die Mischung wurde aufgeköcht und dann bei RT gerührt. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde in 2-Propanol gelöst, mit HCl/2-Propanol angesäuert und gerührt, wonach der angefallene Niederschlag abfiltriert und getrocknet wurde, was 0,70 g (16%) N-1,2-Benzisoxazol-3-yl-3,4-dihydrobenzofuro[2,3-c]pyridin-2(1H)-butanamin-monohydrochlorid (Verbindung 36) ergab.

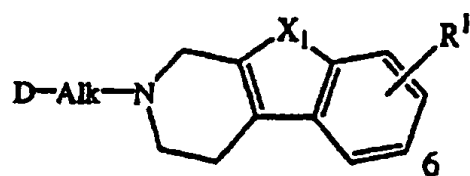
#### Beispiel B8

[0062] Das Edukt 1,2,3,4-Tetrahydrobenzofuro[2,3-c]pyridinhydrochlorid(1 : 1) (0,01 mol) wurde alkalisiert, extrahiert und vom Lösungsmittel befreit, was die freie Base (1,4 g, 0,008 mol) ergab. Eine Mischung aus der freien Base und 4-Phenoxybenzaldehyd (0,01 mol) in Methanol (150 ml) wurde mit 10% Pd/C (1 g) als Katalysator in Gegenwart von 4%igem Thiophen (1 ml) hydriert. Nach Aufnahme von  $\text{H}_2$  (1 Äquiv.) wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatographie an Kieselgel (Elutionsmittel:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/(\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3)$  98/2) gereinigt. Die gewünschten Fraktionen wurden gesammelt und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 2-Propanol gelöst und mit (E)-2-Butendisäure (1,2 g) in das (E)-2-Butendisäuresalz(1 : 1) überführt. Die Mischung wurde aufgeköcht und dann unter Rühren auf RT abkühlen gelassen. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, was 1,80 g (49%) 1,2,3,4-Tetrahydro-2-[(4-phenoxyphenyl)methyl]benzofuro[2,3-c]pyridin-(E)-2-butendisäuresalz(1 : 1) (Verbindung 33) ergab.

#### Beispiel B9

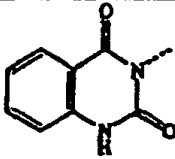
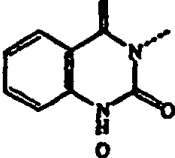
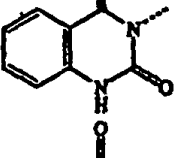
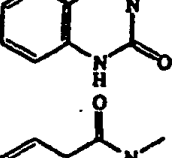
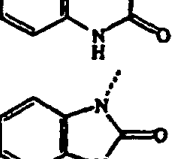
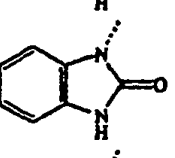
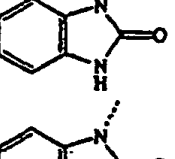
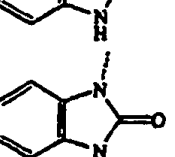
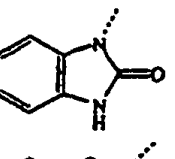
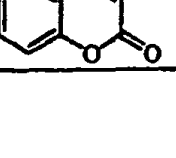
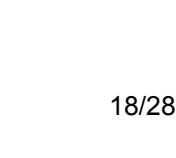

[0063] Eine Mischung aus 1,2,3,4-Tetrahydro[1]benzothieno[2,3-c]pyridin-hydrochlorid(1 : 1) (0,01 mol) und Phenoxybenzaldehyd (0,01 mol) in Methanol (150 ml) wurde mit 10% Pd/C (1 g) als Katalysator in Gegenwart von Kaliumacetat (2 g) und 4%igem Thiophen (1 ml) hydriert. Nach Aufnahme von  $\text{H}_2$  (1 Äquiv.) wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde aus  $\text{CH}_3\text{CN}$  kristallisiert, abfiltriert und getrocknet. Diese Fraktion (3 g) wurde in Wasser mit etwas  $\text{NH}_4\text{OH}$  gerührt, wonach die Mischung mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert wurde. Die abgetrennte organische Schicht wurde getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde aus  $\text{CH}_3\text{CN}$  kristallisiert, abfiltriert und getrocknet, was 2,7 g 1,2,3,4-Tetrahydro-2-[(4-phenoxyphenyl)methyl]benzothieno[2,3-c]pyridin (Verbindung 34) ergab.

[0064] Die gemäß einem der obigen Beispiele hergestellten Verbindungen der Formel (I) sind in Tabelle 1 aufgeführt.

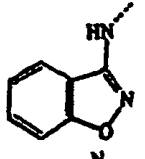
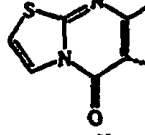
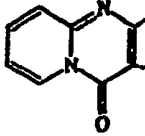
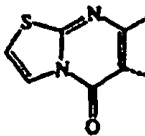
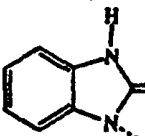
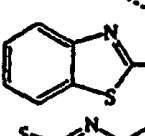
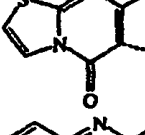
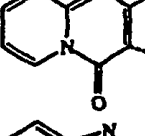
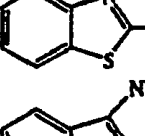
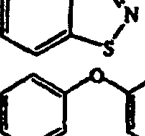
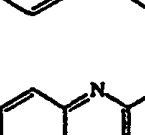
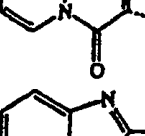
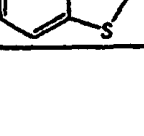


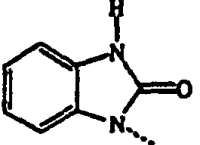
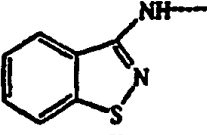
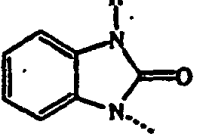
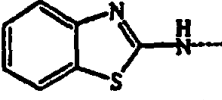
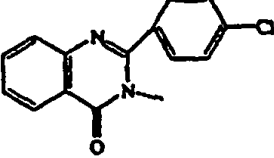
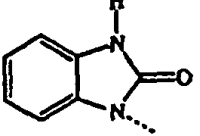
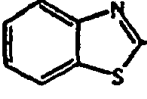
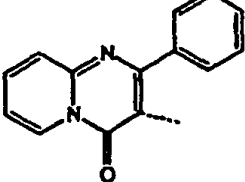
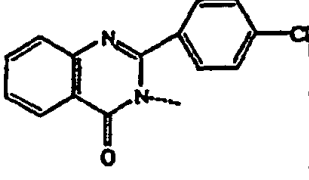

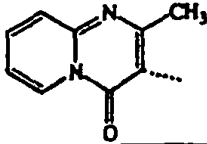
Verb. Nr.	Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	X <sub>1</sub>	Alk	D	Salzform
1	B1	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E) -2-Butendisäuresalz (2:1)

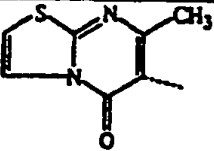
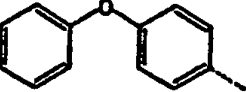
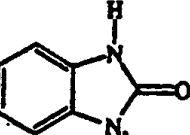

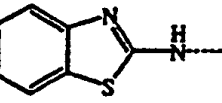

Verb. Nr.	Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	X <sub>1</sub>	Alk	D	Salzform
2	B1	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (1:1)
3	B1	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (2:1)
4	B1	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
5	B1	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
6	B1	6-CH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (2:1)
7	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
8	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		
9	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
10	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		
11	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		

Verb. Nr.	Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	X <sub>1</sub>	Alk	D	Salzform
12	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		
13	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
14	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
15	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		
16	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
17	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		
18	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>		
19	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
20	B1	6-CH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:1)
21	B1b	6-Cl	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (1:1)
22	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
23	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		

Verb. Nr.	Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	X <sub>1</sub>	Alk	D	Salzform
24	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
25	B6	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
26	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>		
27	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
28	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
29	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
30	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
31	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
32	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
33	B8	H	O	CH <sub>2</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (1:1)
34	B9	H	S	CH <sub>2</sub>		
35	B9	6-CH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (1:1)

Verb. Nr.	Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	X <sub>1</sub>	Alk	D	Salzform
36	B7	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:1)
37	B1	6-CH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (2:1)
38	B1	6-Cl	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
39	B1	6-Cl	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
40	B1	6-F	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:1)
41	B3	6-F	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
42	B1	7-OCH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
43	B1	7-OCH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
44	B2	6-CH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (2:5)
45	B2	6-CH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:2)
46	B9	7-OCH <sub>3</sub>	O	CH <sub>2</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (1:1)
47	B1	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (2:1)
48	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (1:1)

Verb. Nr.	Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	X <sub>1</sub>	Alk	D	Salzform
49	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
50	B4	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:2)
51	B1	7-OCH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:1); H <sub>2</sub> O (1:1)
52	B2	7-OCH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (1:1)
53	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (2:1)
54	B2	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
55	B4	7-OCH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:1); H <sub>2</sub> O (1:1)
56	B1	H	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		
57	B2	H	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (2:1)
58	B5	6-CH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (1:1)
59	B1	7-Cl	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (1:1)

Verb. Nr.	Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	X <sub>1</sub>	Alk	D	Salzform
60	B1	7-Cl	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (1:1)
61	B9	7-Cl	O	CH <sub>2</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (1:1)
62	B1	7-Cl	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:1)
63	B5	7-Cl	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		HCl (1:2)
64	B3	6-Cl	S	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		
65	B5	7-OCH <sub>3</sub>	O	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		(E)-2-Butendisäuresalz (2:1)

## C. Pharmakologische Beispiele

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

[0065] Die Wechselwirkung der Verbindungen der Formel (I) mit  $\alpha_2$ -Rezeptoren wurde mit Hilfe von in-vitro-Radioligandenbindungsexperimenten beurteilt.

[0066] Dazu wird im allgemeinen eine geringe Konzentration eines Radioliganden mit hoher Bindungsaffinität zu dem Rezeptor mit einer mit einem speziellen Rezeptor angereicherten Probe einer Gewebepreparation 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.

[0067] Als Radioligand für die  $\alpha_{2A}$ -,  $\alpha_{2B}$ - und  $\alpha_{2C}$ -Rezeptorbindung dient <sup>3</sup>H-Rauwolschin und als Rezeptorpräparation die klonierte humane  $\alpha_{2A}$ -,  $\alpha_{2B}$ - und  $\alpha_{2C}$ -Rezeptoren exprimierende CHO-Zelle (Ovarzelle des Chinesischen Hamsters).

[0068] Von den getesteten Verbindungen ergaben die Verbindungen Nr. 1, 5, 7, 8, 11, 12, 13, 16, 17, 19, 24, 28, 29, 20, 32, 33 und 36 bei einer Testkonzentration im Bereich zwischen 10<sup>-6</sup> M und 10<sup>-9</sup> M eine Inhibierung jedes der drei Rezeptoren von mehr als 50%.

## D. Beispiele für Zusammensetzungen

[0069] Der in diesen Beispielen verwendete Begriff "aktive Substanz" (A. S.) bezieht sich auf eine Verbindung der Formel (I), ein pharmazeutisch unbedenkliches Säureadditionssalz oder eine stereochemisch isomere Form davon.

## Beispiel D.1: Kapseln

[0070] 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 D2: Lacktabletten

##### Herstellung des Tablettenkerns

[0071] 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

[0072] 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. Nach Zugabe der letztgenannten Lösung zu der erstgenannten werden 2,5 g Magnesiumoctadecanoat, 5 g Polyvinylpyrrolidon und 30 ml konzentrierte Farbsuspension zugesetzt, und das Ganze wird homogenisiert. Die Tablettenkerne werden mit der so erhaltenen Mischung in einer Überzugsvorrichtung überzogen.

#### Beispiel D.3: Lösung zur oralen Verabreichung

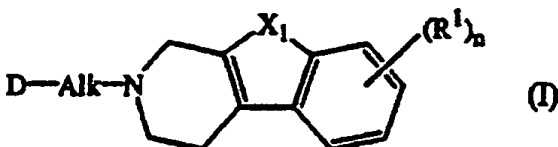
[0073] 9 Gramm 4-Hydroxybenzoesäuremethylester und 1 Gramm 4-Hydroxybenzoesäurepropylester wurden in 4 l kochendem gereinigtem Wasser gelöst. In 3 l dieser Lösung wurden zunächst 10 Gramm 2,3-Dihydroxybutandisäure und anschließend 20 Gramm der R. S. gelöst. Die letztgenannte Lösung wird mit dem übrigen Teil der ersten Lösung vereinigt und dann mit 12 l 1,2,3-Propantriol und 3 l 70%iger Sorbitlösung versetzt. 40 Gramm Natriumsaccharin wurden in 0,5 l Wasser gelöst und mit 2 ml Himbeeressenz und 2 ml Stachelbeeressenz versetzt. Die letztere Lösung wurde mit der erstgenannten vereinigt und mit q. s. Wasser auf ein Volumen von 20 l aufgefüllt, was eine Lösung zur oralen Verabreichung ergab, die pro Teelöffelvoll (5 ml) 5 mg der aktiven Substanz enthielt. Die erhaltene Lösung wurde in geeignete Behälter abgefüllt.

#### Beispiel D.4: Injektionslösung

[0074] 1,8 Gramm 4-Hydroxybenzoesäuremethylester und 0,2 Gramm 4-Hydroxybenzoesäurepropylester wurden in etwa 0,5 l kochendem Wasser für Injektionszwecke gelöst. Nach Abkühlen auf etwa 50°C wurde unter Rühren mit 4 Gramm Milchsäure, 0,05 Gramm Propylenglykol und 4 Gramm A. S. versetzt. Die Lösung wurde auf RT abgekühlt und mit q. s. Wasser für Injektionszwecke auf ein Volumen von 1 l aufgefüllt, was eine Lösung mit 4 mg A. S. pro ml ergab. Die Lösung wurde durch Filtration sterilisiert und in sterile Behälter abgefüllt.

### Patentansprüche

#### 1. Verbindung der Formel



eine N-Oxidform, ein pharmazeutisch unbedenkliches Additionssalz oder eine stereochemisch isomere Form davon, wobei:

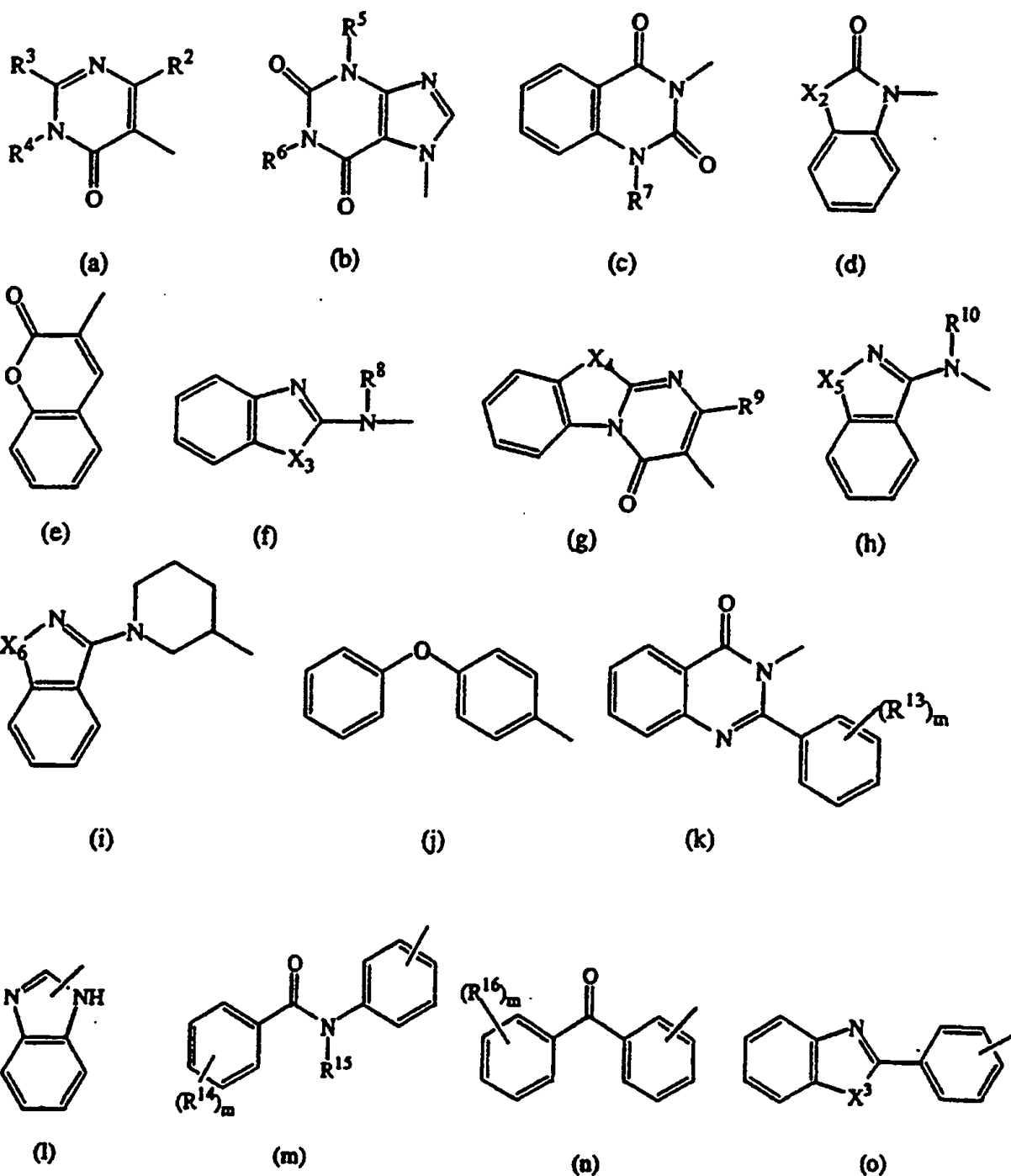
Alk für C<sub>1-6</sub>-Alkandiyl steht;

n für 1 oder 2 steht;

X<sub>1</sub> für -O-, -S-, -S(=O)- oder -S(=O)<sub>2</sub>- steht;

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

D für einen Rest der Formel



steht, wobei

m jeweils unabhängig voneinander für 0, 1 oder 2 steht;

X<sub>2</sub> für -O- oder -NR<sup>11</sup>- steht;

X<sub>3</sub> jeweils unabhängig voneinander für -O-, -S- oder -NR<sup>11</sup>- steht;

X<sub>4</sub> für -O-, -S-, -CH<sub>2</sub>-S- oder -NR<sup>12</sup>- steht;

X<sub>5</sub> und X<sub>6</sub> jeweils unabhängig voneinander für -CH<sub>2</sub>-, -O-, -S- oder -NR<sup>11</sup>- stehen;

R<sup>2</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl oder Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht;

R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Amino oder Mono- oder Di(C<sub>1-6</sub>-alkyl)-amino steht;

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> und R<sup>15</sup> jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen;

R<sup>12</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder Pyridinyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl steht;

R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> und R<sup>16</sup> jeweils unabhängig voneinander für Halogen oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen;

R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam einen zweiwertigen Rest -R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>- der Formel

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-

(a-1)

;

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (a-2)

;

-CH=CH-CH<sub>2</sub>- (a-3)

;

-CH<sub>2</sub>-CH=CH- (a-4)

oder

-CH=CH-CH=CH- (a-5)

bilden können, wobei ein oder zwei Wasserstoffatome der Reste (a-1) bis (a-5) jeweils unabhängig voneinander durch Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyl, Trifluormethyl, Amino, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy oder C<sub>1-10</sub>-Alkylcarbonyloxy ersetzt sein können oder, sofern möglich, zwei geminale Wasserstoffatome durch C<sub>1-6</sub>-Alkyliden oder Aryl-C<sub>1-6</sub>-alkyliden ersetzt sein können; oder -R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>- auch für

-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (a-6)

;

-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (a-7)

;

-S-CH=CH- (a-8)

;

-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (a-9)

;

-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- (a-10)

;

-NH-CH=CH- (a-11)

;

-NH-CH=N- (a-12)

;

-S-CH=N- (a-13)

oder

-CH=CH-O- (a-14)

stehen kann, wobei ein oder, sofern möglich, zwei oder drei Wasserstoffatome in den Resten (a-6) bis (a-14) jeweils unabhängig voneinander durch C<sub>1-6</sub>-Alkyl oder Aryl ersetzt sein können; und Aryl für gegebenenfalls durch einen, zwei oder drei, unter Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkylthio, Mercapto, Amino, Mono- und Di(C<sub>1-6</sub>-alkyl)amino, Carboxyl, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy-carbonyl und C<sub>1-6</sub>-Alkylcarbonyl ausgewählte Substituenten substituiertes Phenyl steht.

2. Verbindung nach Anspruch 1, bei der D für einen Rest der Formel (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g), (h), (i), (j), (k) oder (l) steht; m für 0 steht und Aryl für gegebenenfalls durch Halogen oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiertes Phenyl steht.

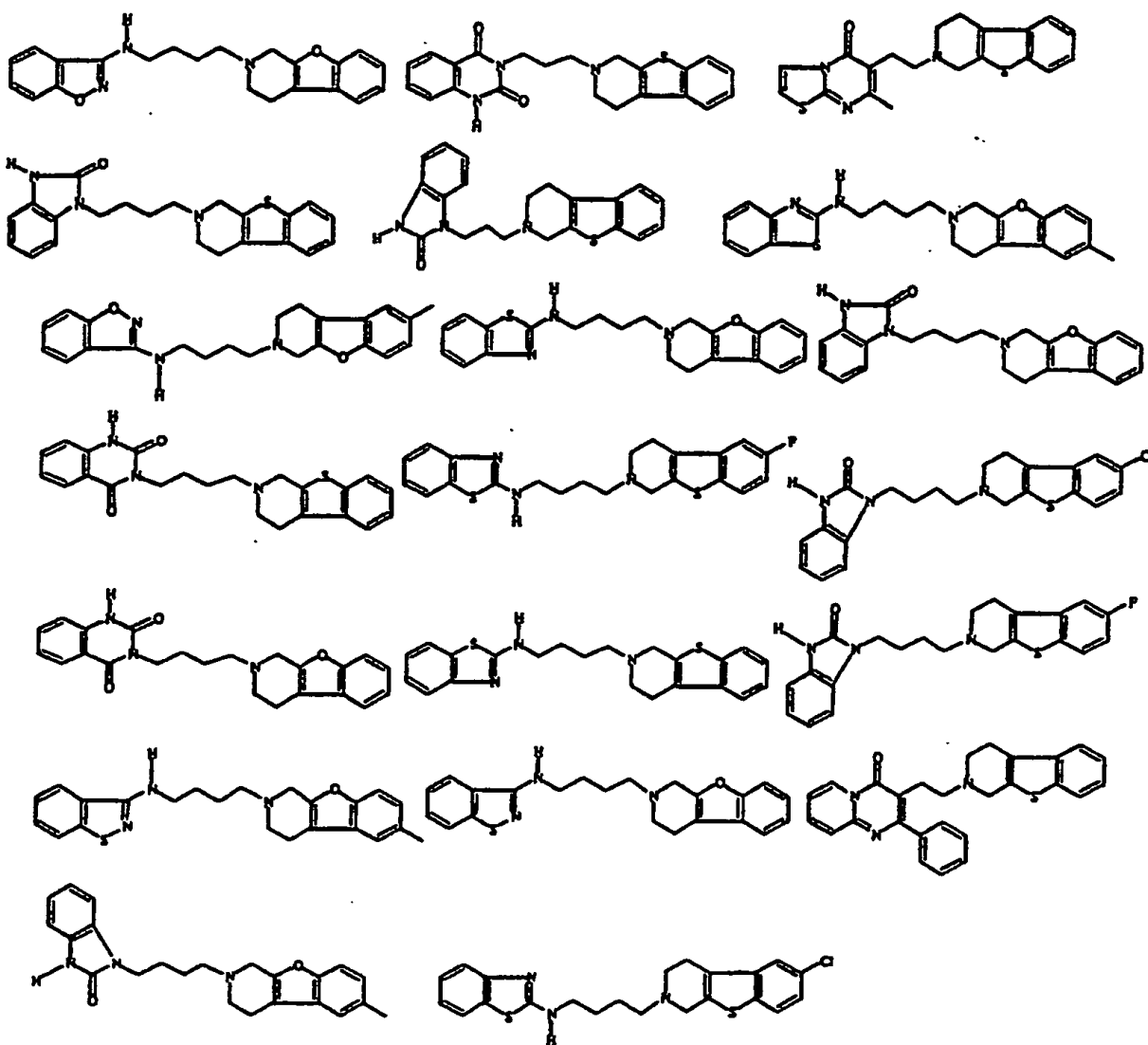
3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, bei der n für 1 und R<sup>1</sup> für Wasserstoff, Chlor, Fluor, Methyl, Methoxy oder Nitro steht.

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, bei der X für -O- oder -S- steht.

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

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, bei der D für einen Rest der Formel (a), worin R<sup>2</sup> Aryl oder Methyl bedeutet und R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> gemeinsam einen zweiwertigen Rest der Formel (a-5) oder (a-8) bilden; einen Rest der Formel (b), worin R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeuten; einen Rest der Formel (c), worin R<sup>7</sup> Wasserstoff bedeutet; einen Rest der Formel (d), worin X<sub>2</sub> -NR<sup>11</sup>- bedeutet und R<sup>11</sup> Wasserstoff bedeutet; einen Rest der Formel (e); einen Rest der Formel (f), worin X<sub>3</sub> -S- bedeutet und R<sup>8</sup> Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet; einen Rest der Formel (g), worin X<sub>4</sub> -CH<sub>2</sub>-S- oder -NR<sup>12</sup>- bedeutet und R<sup>12</sup> C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy-C<sub>1-6</sub>-alkyl oder Pyridinyl-C<sub>1-6</sub>-alkyl bedeutet; einen Rest der Formel (h), worin X<sub>5</sub> -O- oder -S- bedeutet und R<sup>10</sup> Wasserstoff bedeutet; einen Rest der Formel (j) oder einen Rest der Formel (k), worin m 1 bedeutet und R<sup>13</sup> Halogen bedeutet, steht.

7. Verbindung nach Anspruch 1, bei der es sich um



oder eine N-Oxidform, ein pharmazeutisch unbedenkliches Additionssalz oder eine stereochemisch isomere Form davon handelt.

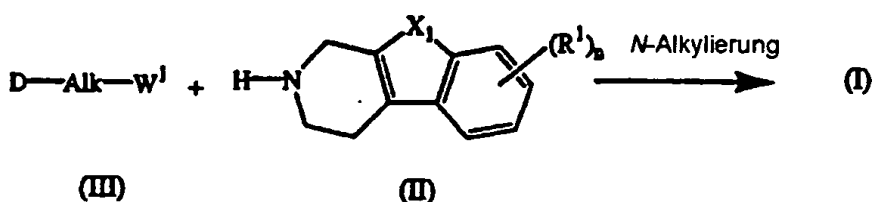
8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Verwendung als Arzneimittel.

9. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Depression oder Parkinsonscher Krankheit.

10. Zusammensetzung, enthaltend einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger und als Wirkstoff eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7.

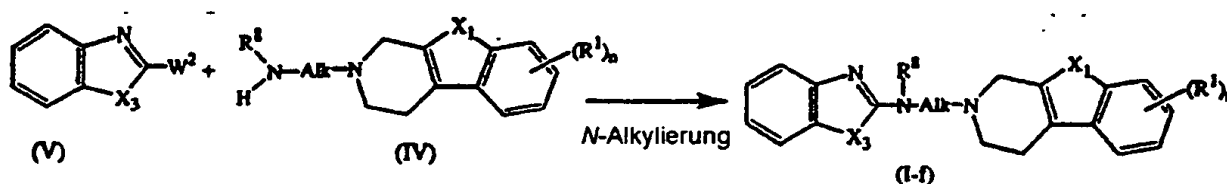
11. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung nach Anspruch 10, bei der man eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 als Wirkstoff in Form einer innigen Mischung mit einem pharmazeutisch unbedenklichen Träger vereinigt.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man



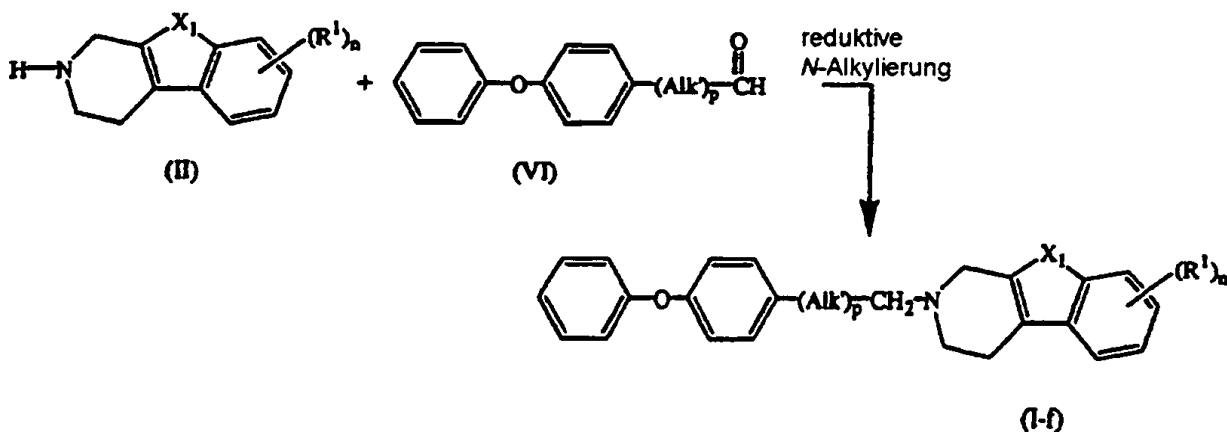
worin  $W^1$  für eine geeignete Abgangsgruppe steht und D, Alk,  $X_1$ , n und  $R^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base und gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators N-alkyliert;

b) ein Amin der Formel (IV) mit einem Zwischenprodukt der Formel (V)



worin  $W^2$  für eine geeignete reaktive Abgangsgruppe steht und D, Alk,  $X_1$ ,  $X_3$ , n,  $R^1$  und  $R^8$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, zu einer Verbindung der Formel (I-f) N-alkyliert;

c) ein Zwischenprodukt der Formel (II) mit einem Aldehydderivat der Formel (VI)



worin Alk' für  $C_{1-6}$ -Alkandiyli steht, p für 0 oder 1 steht und  $X_1$ , n und  $R^1$  die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, reductiv N-alkyliert, indem man eine Mischung der Reaktanden in einem geeigneten, unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel nach an sich bekannten Methoden zur reductiven N-Alkylierung zu einer Verbindung der Formel (I-f) reduziert;

d) und gegebenenfalls Verbindungen der Formel (I) durch an sich bekannte Transformationen ineinander umwandelt und weiterhin gegebenenfalls die Verbindungen der Formel (2) durch Behandlung mit einer Säure in ein therapeutisch wirksames nichttoxisches Säureadditionssalz oder durch Behandlung mit einer Base in ein therapeutisch wirksames nichttoxisches Basenadditionssalz oder umgekehrt die Säureadditionssalzform durch Behandlung mit Alkali in die freie Base oder die Basenadditionssalzform durch Behandlung mit Säure in

DE 699 05 478 T2 2004.03.18

die freie Säure umwandelt und gegebenenfalls stereochemisch isomere Formen oder N-Oxide davon herstellt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen