

(12) Ausschließungspatent

(11) DD 283 389 A5



Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz
der DDR vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 405/06
A 61 K 31/44

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 323 598 4	(22)	21.12.88	(44)	10.10.90
(31)	5008/87-7	(32)	23.12.87	(33)	CH

(71) siehe (73)
(72) Fröstl, Wolfgang, Dr., AT
(73) CIBA-GEIGY AG, Basel, CH
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung neuer hydrierter 1-Benzooxacycloalkylpyridincarbonsäureverbindungen

(55) Herstellungsverfahren;

1-Benzooxacycloalkylpyridincarbonsäureverbindungen;
pharmazeutische Wirkstoffe; nootrop

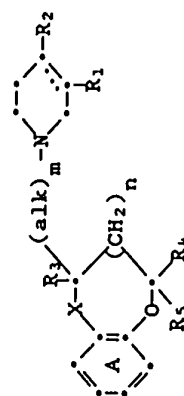
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer hydrierter

1-Benzooxacycloalkylpyridincarbonsäureverbindungen.

Erfindungsgemäß werden

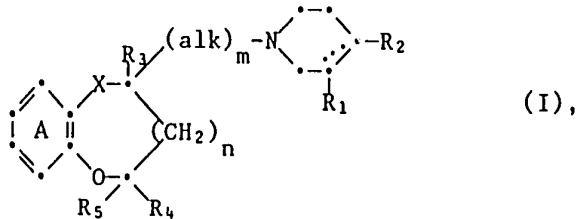
1-Benzooxacycloalkylpyridincarbonsäureverbindungen der

Formel (I) hergestellt, worin entweder R₁ Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, amidiertes Carboxy oder gegebenenfalls acyliertes Hydroxymethyl bedeutet und R₂ Wasserstoff, eine gegebenenfalls verätherte oder acylierte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls acylierte Aminogruppe darstellt oder R₁ Wasserstoff bedeutet und R₂ für Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, amidiertes Carboxy oder gegebenenfalls acyliertes Hydroxymethyl steht und worin R₃ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, R₄ Niederalkyl ist, R₅ Niederalkyl darstellt, alk Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet, der Ring A unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Cyano, Halogen, Niederalkyl und/oder Trifluormethyl substituiert ist, die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, daß zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R₁ und R₂ tragen, eine Einfach- oder eine Doppelbindung vorliegt, m 0 oder 1 bedeutet und worin entweder X ein Sauerstoffatom oder eine Methylengruppe bedeutet und n für C steht oder X für eine direkte Bindung steht und n für 1 steht, und ihre Tautomeren und/oder Salze. Diese Verbindungen können als pharmazeutische Wirkstoffe verwendet werden und sind in an sich bekannter Weise herstellbar. Formel (I)



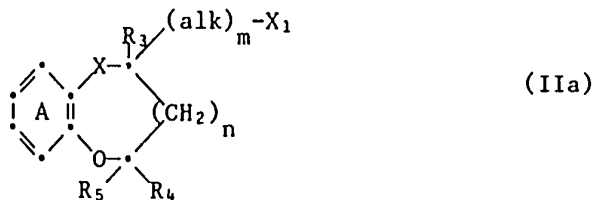
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung neuer hydrierter 1-Benzooxacycloalkylpyridincarbonsäureverbindungen der Formel

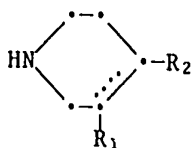


worin entweder R₁ Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, amidiertes Carboxy oder gegebenenfalls acyliertes Hydroxymethyl bedeutet und R₂ Wasserstoff, eine gegebenenfalls verätherte oder acylierte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls acylierte Aminogruppe darstellt oder R₁ Wasserstoff bedeutet und R₂ für Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, amidiertes Carboxy oder gegebenenfalls acyliertes Hydroxymethyl steht und worin R₃ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, R₄ Niederalkyl ist, R₅ Niederalkyl darstellt, alk Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet, der Ring A unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Cyano, Halogen, Niederalkyl und/oder Trifluormethyl substituiert ist, die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R₁ und R₂ tragen, eine Einfach- oder eine Doppelbindung vorliegt, m 0 oder 1 bedeutet und worin entweder X ein Sauerstoffatom oder eine Methylengruppe bedeutet und n für 0 steht oder X für eine direkte Bindung steht und n für 1 steht, oder von Tautomeren und/oder Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel



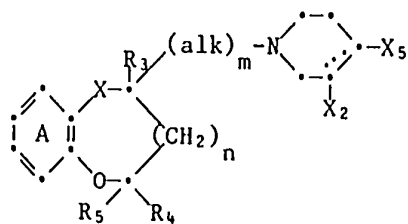
oder ein Salz davon, worin X₁ Hydroxy oder reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, mit einer Verbindung der Formel



(IIb)

oder einem Tautomeren und/oder Salz davon umgesetzt oder

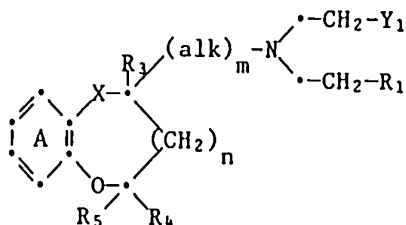
b) in einer Verbindung der Formel



(III)

oder einem Tautomeren und/oder Salz davon, worin X_2 einen in von Wasserstoff verschiedenes R_1 überführbaren Rest bedeutet und X_5 einen Rest R_a darstellt, wobei R_a Wasserstoff, eine gegebenenfalls verätherte oder acylierte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls acylierte Aminogruppe ist, X_2 in von Wasserstoff verschiedenes R_1 überführt oder in einer Verbindung der Formel III oder einem Tautomeren und/oder Salz davon, worin X_2 Wasserstoff ist und X_5 einen in R_b überführbaren Rest bedeutet, wobei R_b für einen von einem Rest R_a verschiedenen Rest R_2 steht, X_5 in R_b überführt oder

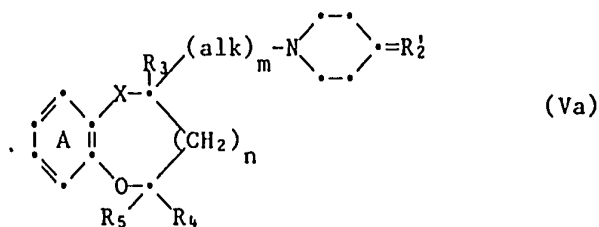
c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I oder eines Tautomeren und/oder Salzes davon, worin R_2 Hydroxy oder Amino bedeutet und worin R_1 von Wasserstoff und gegebenenfalls acyliertem Hydroxymethyl verschieden ist, eine Verbindung der Formel



(IV),

worin Y_1 eine Gruppe der Formel $-CH=R_2^1$, $-C(Y_2)=R_2^1$, $-CH(Y_2)-R_2$ oder Cyano darstellt, wobei R_2^1 Oxo oder Imino bedeutet und Y_2 einen abspaltbaren Rest darstellt, oder ein Salz davon cyclisiert oder

d) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I', worin R₂ Oxo oder Imino bedeutet und R₁ von Wasserstoff verschieden ist, oder eines Tautomeren und/oder Salzes davon eine Verbindung der Formel

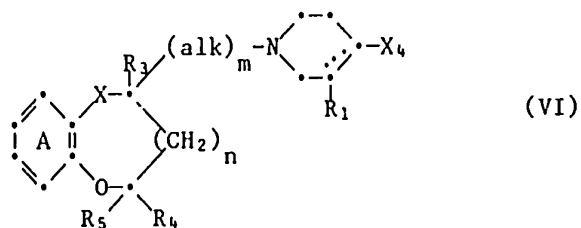


oder ein Tautomeres und/oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel



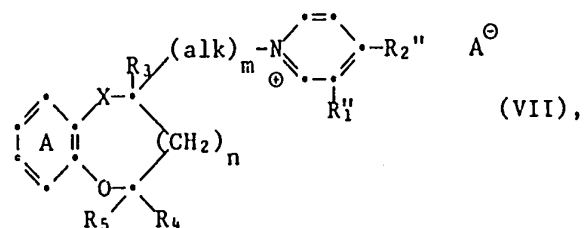
oder einem Salz davon, worin R₁ von Wasserstoff verschieden ist und X₃ Halogen oder Niederalkoxy bedeutet, umgesetzt oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I oder eines Tautomeren und/oder Salzes davon, worin R₂ eine gegebenenfalls verätherte oder acylierte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls acylierte Aminogruppe ist, in einer Verbindung der Formel



oder einem Salz davon, worin X₄ einen in R₂ überführbaren Rest bedeutet, X₄ in R₂ überführt oder

f) in einem Salz der Formel



alkanoyloxy, Niederalkansulfonyloxy, Benzoyloxy, Pyridoyloxy, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkansulfonylamino, Benzoylamino oder Pyridoylamino darstellt oder R_1 Wasserstoff bedeutet und R_2 für Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamyl, N-Niederalkylcarbamyl, N,N-Diniederalkylcarbamyl, N,N-Niederalkylencarbamyl, N,N-(Aza)-, N,N-(Oxa)- oder N,N-(Thia)niederalkylencarbamyl, Hydroxymethyl, Niederalkanoyloxymethyl, Niederalkansulfonyloxymethyl, Benzoyloxymethyl oder Pyridoyloxymethyl steht und worin R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, R_4 Niederalkyl ist, R_5 Niederalkyl darstellt, alk Niederalkylen, das die beiden in Formel I eingezeichneten Ringsysteme durch bis und mit 3 C-Atome überbrückt, oder Niederalkyliden darstellt, der Ring A unsubstituiert ist oder ein-, zwei- oder mehrfach durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Cyano, Halogen, Niederalkyl und/oder Trifluormethyl substituiert ist, die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R_1 und R_2 tragen, eine Einfach- oder eine Doppelbindung vorliegt, m 0 oder 1 bedeutet und worin entweder X ein Sauerstoffatom oder eine Methylengruppe bedeutet und n für 0 steht oder X für eine direkte Bindung steht und n für 1 steht, oder ein Tautomeres und/oder Salz davon.

3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl oder Carbamyl bedeutet, R_2 Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet, R_3 Wasserstoff ist, R_4 C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, R_5 C_1 - C_4 -Alkyl darstellt, alk für C_1 - C_4 -Alkylen, welches die beiden in Formel I eingezeichneten Ringsysteme durch bis und mit 3 C-Atome überbrückt, steht, der Ring A unsubstituiert oder, insbesondere in 6-Stellung, durch C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkyl, Halogen mit einer Atomnummer bis und mit 35, Cyano oder Trifluormethyl substituiert ist, die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R_1 und R_2 tragen, eine Einfach- oder eine Doppelbindung vorliegt, m für 1 steht, X ein Sauerstoffatom oder eine Methylengruppe bedeutet und n für 0 steht, oder ein Tautomeres und/oder Salz davon.

4. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin R_1 C_1 - C_4 -Alkoxycarbonyl bedeutet, R_2 Wasserstoff darstellt, R_3 Wasserstoff ist, R_4 C_1 - C_4 -Alkyl

bedeutet, R_5 C₁-C₄-Alkyl darstellt, alk für Aethylen steht, der Ring A unsubstituiert oder, insbesondere in 6-Stellung, einfach durch Halogen mit einer Atomnummer bis und mit 35 substituiert ist, die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R_1 und R_2 tragen, eine Doppelbindung vorliegt, m für 1 steht, X eine Methylengruppe darstellt und n für 0 steht, oder ein Salz davon.

5. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin R_1 C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl bedeutet, R_2 Wasserstoff darstellt, R_3 Wasserstoff ist, R_4 C₁-C₄-Alkyl bedeutet, R_5 C₁-C₄-Alkyl darstellt, alk für Aethylen steht, der Ring A unsubstituiert ist, die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R_1 und R_2 tragen, eine Doppelbindung vorliegt, m für 1 steht, X eine Methylengruppe darstellt und n für 0 steht, oder ein Salz davon.

6. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-[2-(2,2-Dimethylchroman-3-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.

7. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-[2-(2,2-Dimethylchroman-3-yl)äthyl]-4-hydroxy-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester bzw. 1-[2-(2,2-Dimethylchroman-3-yl)-äthyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.

8. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-[2-(2,2-Dimethyl-6-fluor-chroman-3-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.

9. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 1-[2-(6-Cyano-2,2-dimethyl-chroman-3-yl)äthyl]-4-hydroxy-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester bzw. 1-[2-(6-Cyano-2,2-dimethyl-chroman-3-yl)äthyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester oder ein Salz davon herstellt.

FO 7.4 GR/sm*

4-16834/+

Verfahren zur Herstellung weiterer hydrierter 1-Benzooxacycloalkylpyridincarbonsäureverbindungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer hydrierter 1-Benzooxacycloalkylpyridincarbonsäureverbindungen, die Verwendung dieser Verbindungen und ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Gegenwärtig liegen keine Lösungen im bekannten Stand der Technik vor.

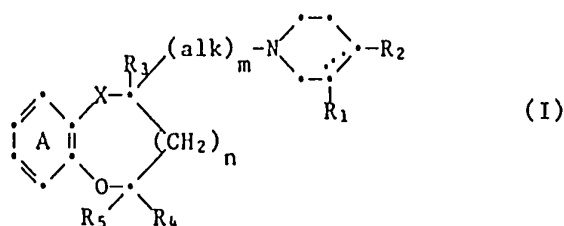
Ziel der Erfindung

Mit der Erfindung wird ein Verfahren zur Herstellung neuer hydrierter 1-Benzooxacycloalkylpyridincarbonsäureverbindungen zur Verfügung gestellt, die pharmakologisch, in erster Linie nootrop, wirksam und somit zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung des tierischen oder menschlichen Körpers, insbesondere als Nootropika, z.B. zur Behandlung von cerebralen Insuffizienzerscheinungen, insbesondere Gedächtnisstörungen, anwendbar sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, Verfahren zur Herstellung neuer pharmakologisch wirksamer Verbindungen bereitzustellen.

Erfindungsgemäss wird die Aufgabe dadurch gelöst, dass 1-Benzooxacycloalkylpyridincarbonsäureverbindungen der Formel



hergestellt werden, worin entweder R_1 Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, amidiertes Carboxy oder gegebenenfalls acyliertes Hydroxymethyl bedeutet und R_2 Wasserstoff, eine gegebenenfalls verätherte oder acylierte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls acylierte Aminogruppe darstellt oder R_1 Wasserstoff bedeutet und R_2 für Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, amidiertes Carboxy oder gegebenenfalls acyliertes Hydroxymethyl steht und worin R_3 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet, R_4 Niederalkyl ist, R_5 Niederalkyl darstellt, alk Niederalkylen oder Niederalkyliden bedeutet, der Ring A unsubstituiert oder ein- oder mehrfach durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Cyano, Halogen, Niederalkyl und/oder Trifluormethyl substituiert ist, die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R_1 und R_2 tragen, eine Einfach- oder eine Doppelbindung vorliegt, m 0 oder 1 bedeutet und worin entweder X ein Sauerstoffatom oder eine Methylengruppe bedeutet und n für 0 steht oder X für eine direkte Bindung steht und n für 1 steht, und ihre Tautomeren und/oder Salze und pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend eine Verbindung der Formel I oder ein Tautomeres und/oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

Amidiertes Carboxy R_1 bzw. R_2 weist als Aminogruppe beispielsweise unsubstituiertes oder durch niedere aliphatische Reste mono- oder disubstituiertes Amino auf und bedeutet beispielsweise Carbamyl, N-Niederalkyl- oder N,N-Diniederalkylcarbamyl oder N,N-Niederalkylen- bzw. N,N-(Aza)-, N,N-(Oxa)- oder N,N-(Thia)niederalkylencarbamyl.

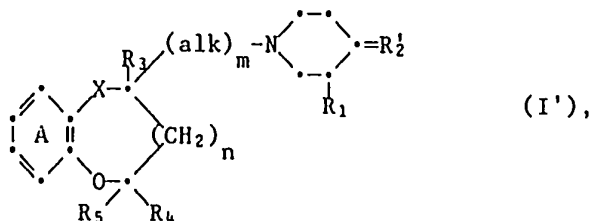
Veräthertes Hydroxy R_2 ist beispielsweise Niederalkoxy oder gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxy.

Acyl in acyliertem Hydroxymethyl R_1 bzw. R_2 sowie in acyliertem Hydroxy bzw. acyliertem Amino R_2 ist beispielsweise von einer organischen Carbon- oder Sulfonsäure abgeleitetes Acyl.

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

Von einer organischen Sulfonsäure abgeleitetes Acyl ist beispielsweise Niederalkansulfonyl.

Tautomere Formen von Verbindungen der Formel I existieren z.B. dann, wenn R_2 Hydroxy oder Amino bedeutet und die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R_1 und R_2 tragen, eine Doppelbindung vorliegt. Die Enole bzw. Enamine der Formel I stehen dann im Gleichgewicht mit den entsprechenden Keto- bzw. Ketimin-Tautomeren der Formel



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

Die Verbindungen der Formel I können ferner in Form von Stereoisomeren vorliegen. Da die Verbindungen der Formel I mindestens ein chirales Kohlenstoffatom (C-Atom) besitzen (das den Rest R_3 aufweisende C-Atom), können sie z.B. als reine Enantiomere oder Enantiomergemische, wie Racemate, und, sofern noch mindestens ein weiteres chirales Zentrum vorhanden ist (z.B. das Atom C_4 eines durch von Wasserstoff verschiedenen R_2 4-substituierten Piperidinrestes und/oder das Atom C_3 eines durch von Wasserstoff verschiedenen R_1 3-substituierten Piperidinrestes), auch als Diastereomere, Diastereomergemische oder Racematgemische vorliegen. So können beispielsweise im Hinblick auf R_1 und R_2 geo-

metrische Isomere, wie cis- und trans-Isomere, gebildet werden, falls R_1 und R_2 von Wasserstoff verschieden sind und die gestrichelte Linie bedeutet, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R_1 und R_2 tragen, eine Einfachbindung vorliegt.

Salze von Verbindungen der Formel I bzw. deren Tautomeren sind insbesondere entsprechende Säureadditionssalze, vorzugsweise pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze. Diese werden beispielsweise mit starken anorganischen Säuren, wie Mineralsäuren, z.B. Schwefelsäure, einer Phosphorsäure oder einer Halogenwasserstoffsäure, mit starken organischen Carbonsäuren, wie Niederalkancarbonsäuren, z.B. Essigsäure, wie gegebenenfalls ungesättigten Dicarbonsäuren, z.B. Malon-, Malein- oder Fumarsäure, oder wie Hydroxycarbonsäuren, z.B. Wein- oder Zitronensäure, oder mit Sulfonsäuren, wie Niederalkan- oder gegebenenfalls substituierten Benzolsulfonsäuren, z.B. Methan- oder p-Toluolsulfonsäure, gebildet. Bedeutet R_1 oder R_2 beispielsweise Carboxy, können entsprechende Verbindungen Salze mit Basen bilden. Geeignete Salze mit Basen sind beispielsweise entsprechende Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, z.B. Natrium-, Kalium- oder Magnesiumsalze, pharmazeutisch verwendbare Uebergangsmetallsalze, wie Zink- oder Kupfersalze, oder Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen, wie cyclische Amine, wie Mono-, Di- bzw. Triniederalkylamine, wie Hydroxyniederalkylamine, z.B. Mono-, Di- bzw. Trihydroxyniederalkylamine, Hydroxyniederalkyl-niederalkyl-amine oder Polyhydroxyniederalkylamine. Cyclische Amine sind z.B. Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin oder Pyrrolidin. Als Mononiederalkylamine kommen beispielsweise Aethyl- oder t-Butylamin, als Diniederalkylamine beispielsweise Diäthyl- oder Diisopropylamin, als Triniederalkylamine beispielsweise Trimethyl- oder Triäthylamin in Betracht. Entsprechend Hydroxyniederalkylamine sind z.B. Mono-, Di- bzw. Triäthanolamin; Hydroxyniederalkyl-niederalkyl-amine sind z.B. N,N-Dimethylamino- oder N,N-Diäthylamino-äthanol; als Polyhydroxyniederalkylamin kommt z.B. Glucosamin in Frage.

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

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

Niederalkoxy ist z.B. C₁-C₄-Alkoxy, wie Methoxy, Aethoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy oder tert-Butyloxy.

Niederalkyl ist z.B. C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, Aethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl oder tert-Butyl, und umfasst ferner C₅-C₇-Alkyl-, d.h. Pentyl-, Hexyl- oder Heptylreste.

Niederalkylen alk ist z.B. C₁-C₄-Alkylen, welches die beiden in Formel I eingezeichneten Ringsysteme in erster Linie durch bis und mit 3 C-Atome überbrückt, und kann z.B. Methylen, Aethylen oder 1,3-Propylen, aber auch 1,2-Propylen, 1,2- oder 1,3-(2-Methyl)-propylen oder 1,2- oder 1,3-Butylen sein, kann aber ferner die beiden Ringsysteme auch durch 4 C-Atome überbrücken, d.h. 1,4-Butylen darstellen.

Niederalkyliden alk ist z.B. C₁-C₄-Alkyliden und kann z.B. Methylen, Aethyliden, 1,1- oder 2,2-Propyliden oder 1,1- oder 2,2-Butyliden sein.

Niederalkanoyl ist z.B. C₂-C₅-Alkanoyl, wie Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl oder Pivaloyl.

Niederalkanoyloxy ist z.B. C₂-C₅-Alkanoyloxy, wie Acetyloxy, Propionyloxy, Butyryloxy, Isobutyryloxy oder Pivaloyloxy.

Niederalkoxycarbonyl ist z.B. C₂-C₅-Alkoxycarbonyl, wie Methoxy-, Aethoxy-, n-Propyloxy-, Isopropyloxy-, n-Butyloxy-, Isobutyloxy- oder tert.-Butyloxycarbonyl.

N-Niederalkylcarbamyloxy ist z.B. N-C₁-C₄-Alkylcarbamyloxy, wie N-Methyl-, N-Aethyl-, N-(n-Propyl)-, N-Isopropyl-, N-(n-Butyl)-, N-Isobutyl- oder N-tert.-Butylcarbamyloxy.

X ein Sauerstoffatom oder eine Methylengruppe bedeutet und n für 0 steht oder X für eine direkte Bindung steht und n für 1 steht, und ihrer Tautomeren und/oder Salze.

Die Erfindung betrifft vor allem ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₁ C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, wie Methoxy- oder Aethoxy-carbonyl, oder Carbamyl bedeutet, R₂ Wasserstoff oder Hydroxy bedeutet, R₃ Wasserstoff ist, R₄ C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, bedeutet, R₅ C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, darstellt, alk für C₁-C₄-Alkylen, welches die beiden in Formel I eingezeichneten Ringsysteme durch bis und mit 3 C-Atome überbrückt, wie Methylen oder Aethylen, steht, der Ring A unsubstituiert oder, insbesondere in 6-Stellung, durch C₁-C₄-Alkoxy, wie Methoxy, C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, Halogen mit einer Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor oder Chlor, Cyano oder Trifluormethyl substituiert ist, die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R₁ und R₂ tragen, eine Einfach- oder eine Doppelbindung vorliegt, m für 1 steht, X ein Sauerstoffatom oder eine Methylengruppe bedeutet und n für 0 steht, und ihrer Tautomeren und/oder Salze.

Die Erfindung betrifft insbesondere ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₁ C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, wie Methoxy-carbonyl, bedeutet, R₂ Wasserstoff darstellt, R₃ Wasserstoff ist, R₄ C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, bedeutet, R₅ C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, darstellt, alk für Aethylen steht, der Ring A unsubstituiert oder, insbesondere in 6-Stellung, einfach durch Halogen mit einer Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor oder Chlor, substituiert ist, die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R₁ und R₂ tragen, eine Doppelbindung vorliegt, m für 1 steht, X eine Methylengruppe darstellt und n für 0 steht, und ihrer Salze.

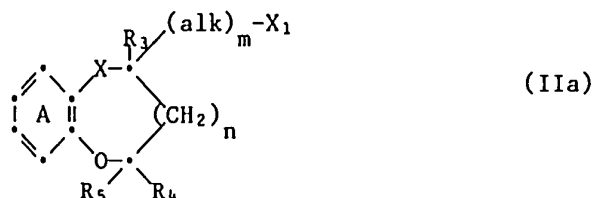
Die Erfindung betrifft in allererster Linie ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R₁ C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, wie Methoxycarbonyl, bedeutet, R₂ Wasserstoff darstellt, R₃ Wasserstoff ist, R₄ C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, bedeutet, R₅ C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl, darstellt, alk für Aethylen steht, der Ring A unsubstituiert ist, die

gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R₁ und R₂ tragen, eine Doppelbindung vorliegt, m für 1 steht, X eine Methylengruppe darstellt und n für 0 steht, und ihrer Salze.

Die Erfindung betrifft namentlich ein Verfahren zur Herstellung der in den Beispielen genannten neuen Verbindungen der Formel I und ihrer Salze.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I oder ihrer Tautomeren und/oder Salze ist z.B. dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel

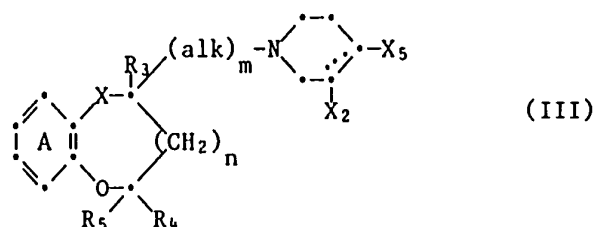


oder ein Salz davon, worin X₁ Hydroxy oder reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, mit einer Verbindung der Formel



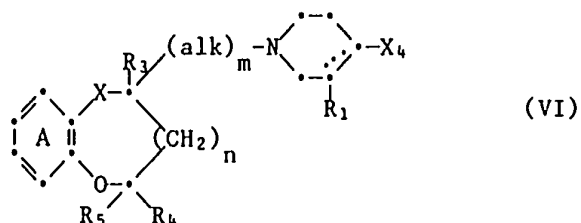
oder einem Tautomeren und/oder Salz davon umsetzt oder

b) in einer Verbindung der Formel



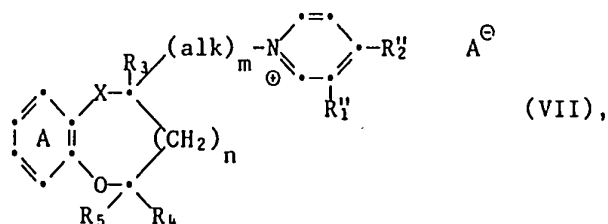
oder einem Tautomeren und/oder Salz davon, worin X₂ einen in von Wasserstoff verschiedenes R₁ überführbaren Rest bedeutet und X₅ einen Rest R_a darstellt, wobei R_a Wasserstoff, eine gegebenenfalls verätherte oder acylierte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls acylierte Aminogruppe

e) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I oder eines Tautomeren und/oder Salzes davon, worin R₂ eine gegebenenfalls verätherte oder acylierte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls acylierte Aminogruppe ist, in einer Verbindung der Formel



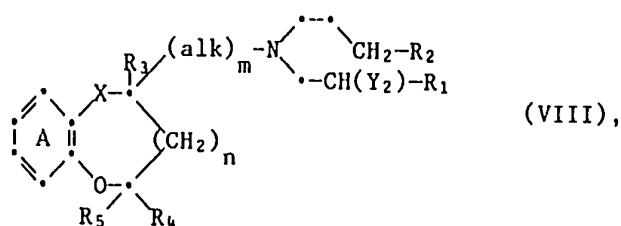
oder einem Salz davon, worin X₄ einen in R₂ überführbaren Rest bedeutet, X₄ in R₂ überführt oder

f) in einem Salz der Formel



worin A[⊖] für das Anion einer Säure steht, R₁' ein Rest R₁ oder veräthertes oder geschütztes Hydroxymethyl ist und R₂' einen Rest R₂, geschütztes Hydroxy, geschütztes Amino oder veräthertes oder geschütztes Hydroxymethyl bedeutet, die überschüssigen Doppelbindungen zu Einfachbindungen reduziert und, falls R₁' von R₁ und/oder R₂' von R₂ verschieden ist, R₁' in R₁ und/oder R₂' in R₂ überführt oder

g) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I oder eines Tautomeren und/oder Salzes davon, worin R₂ Carboxy, amidiertes Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl bedeutet und die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R₁ und R₂ tragen, eine Einfachbindung vorliegt, eine Verbindung der Formel



worin Y₂ einen abspaltbaren Rest darstellt, oder ein Salz davon cyclisiert und jeweils eine gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppe abspaltet und jeweils gewünschtenfalls eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung der Formel I in eine andere Verbindung der Formel I überführt, jeweils ein verfahrensgemäss erhältliches Isomerenmisch in die Komponenten auftrennt, jeweils ein verfahrensgemäss erhältliches Enantiomeren- bzw. Diastereomerenmisch in die Enantiomeren bzw. Diastereomeren aufspaltet und/oder jeweils eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung der Formel I in ein Salz überführt oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz in die freie Verbindung der Formel I oder in ein anderes Salz umwandelt.

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

Das vor- und nachstehend aufgeführte Ausgangsmaterial der Formeln IIa und IIb, III, IV, Va und Vb, VI, VII und VIII, das für die Herstellung der Verbindungen der Formel I, deren Tautomeren und Salzen entwickelt wurde, ist zum Teil bekannt oder kann ebenfalls nach an sich bekannten Methoden, z.B. analog den vorstehend beschriebenen Verfahrensvarianten, hergestellt werden.

Ausgangsmaterial mit basischen Zentren kann z.B. in Form von Säureadditionssalzen, beispielsweise mit den vorstehend aufgeführten Säuren, vorliegen, während Ausgangsverbindungen mit sauren Gruppen, Salze mit Basen, z.B. der vorstehend genannten Art, bilden können. Weiter können Ausgangsverbindungen in Form von Tautomeren vorliegen, insbesondere Verbindungen der Formel IIb, worin R₂ Hydroxy bedeutet und die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringen soll, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R₁ und R₂ tragen, eine Doppelbindung vorliegt.

Variante a):

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

Die N-Alkylierung wird insbesondere in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie einer geeigneten Base, durchgeführt. Als Basen kommen beispielsweise Alkalimetallhydroxide, -hydride, -amide, -alkanolate, -carbonate, -triphenylmethylen, -diniederalkylamide, -aminoniederalkylamide oder -niederalkylsilylamide, Naphthalinamine, Niederalkylamine, basische Heterocyklen, Ammoniumhydroxide sowie carbocyclische Amine in Frage. Beispielhaft seien Natriumhydroxid, -hydrid, -amid, -äthylat, Kalium-tert-butylat, -carbonat, Lithiumtriphenylmethylen, Lithium-diisopropylamid, Kalium-3-(aminopropyl)-amid, -bis-(trimethylsilyl)-amid, Dimethylaminonaphthalin, Di- oder Triäthylamin, Pyridin, Benzyl-trimethyl-ammoniumhydroxid, 1,5-Diaza-bicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) sowie 1,5-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU) genannt.

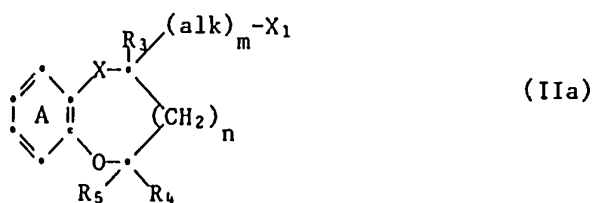
Die Ausgangsmaterialien der Formeln IIa und IIb sind teilweise bekannt oder lassen sich in Analogie zu den bekannten Ausgangsmaterialien herstellen.

bzw. R₂ entsprechende Amine. Die Behandlung mit einem entsprechenden Solvolysemittel wird gegebenenfalls in Gegenwart einer Säure oder Base durchgeführt. Als Säuren kommen beispielsweise anorganische oder organische Protonsäuren, wie Mineralsäuren, z.B. Schwefelsäure oder Halogenwasserstoffsäuren, beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, wie Sulfonsäuren, z.B. Niederalkan- oder gegebenenfalls substituierte Benzolsulfonsäure, beispielsweise Methan- oder p-Toluolsulfonsäure, oder wie Carbonsäuren, z.B. Niederalkancarbonsäuren, beispielsweise Essigsäure, in Frage, während als Basen beispielsweise die unter Variante a) genannten verwendet werden können, insbesondere Natrium- oder Kaliumhydroxid.

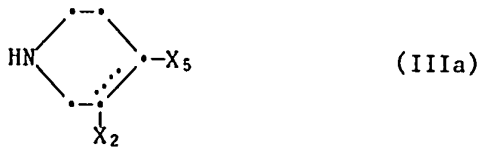
Bei der Solvolyse wird die Cyanogruppe, anhydridisiertes Carboxy, gegebenenfalls substituiertes Amidino, gegebenenfalls verestertes oder anhydridisiertes Carboximidoyl, von verestertem oder amidiertem Carboxy R₁ bzw. R₂ verschiedenes verestertes oder amidiertes Carboxy, Triniederalkoxy- oder Trihalogenmethyl zu Carboxy hydrolysiert. Dabei können gegebenenfalls am Ring A befindliche Niederalkanoyloxyreste im Verlauf der Hydrolyse zu Hydroxy hydrolysiert werden.

Cyano, anhydridisiertes Carboxy, von verestertem oder amidiertem Carboxy R₁ bzw. R₂ verschiedenes verestertes oder amidiertes Carboxy werden beispielsweise mit einem geeigneten Niederalkanol zu verestertem Carboxy R₁ bzw. R₂ alkoholysiert und Cyano und anhydridisiertes Carboxy beispielsweise mit Ammoniak oder einem dem amidierten Carboxy R₁ bzw. R₂ entsprechenden Amin ammono- bzw. aminolysiert.

Das Ausgangsmaterial der Formel III kann beispielsweise in Analogie zu der unter Variante a) beschriebenen Weise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel

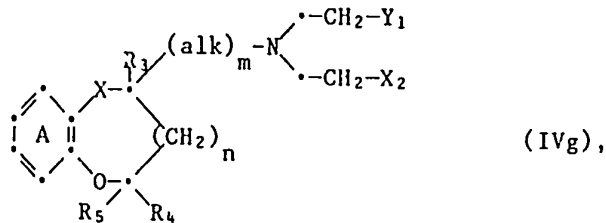


mit einer Verbindung der Formel



oder einem Tautomeren und/oder Salz davon in Gegenwart einer der genannten Basen hergestellt werden.

Verbindungen der Formel III, worin X_2 einen in von Wasserstoff verschiedenen R_1 überführbaren Rest bedeutet und X_5 Hydroxy oder Amino darstellt, können vorteilhaft auch durch Cyclisierung einer Verbindung der Formel



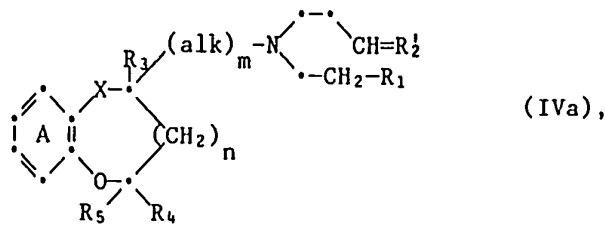
worin Y_1 eine Gruppe der Formel $-CH=R_2^1$, $-C(Y_2)=R_2^1$, $-CH(Y_2)-R_2$ oder Cyano darstellt, wobei R_2^1 Oxo oder Imino bedeutet, R_2 Hydroxy oder Amino ist und Y_2 einen absplaltbaren Rest darstellt, oder eines Salzes davon hergestellt werden, wobei z.B. in analoger Weise wie unter der Verfahrensvariante c) angegeben gearbeitet wird.

Variante c):

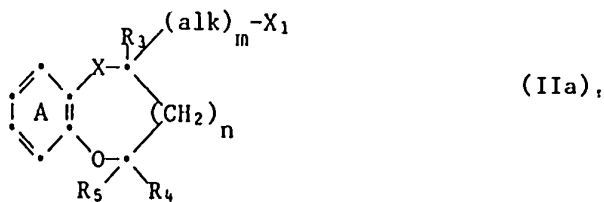
Absplaltbare Reste Y_2 in Gruppen der Formel $-C(Y_2)=R_2^1$ oder $-CH(Y_2)-R_2$ sind beispielsweise reaktionsfähige veresterte Hydroxygruppen, wie mit einer starken anorganischen Säure oder organischen Sulfonsäure verestertes Hydroxy, beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, Sulfonyloxy, wie Hydroxysulfonyloxy, Halogensulfonyloxy, z.B. Fluorsulfonyloxy, gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituiertes Niederalkansulfonyloxy, z.B. Methan- oder Trifluormethansulfonyloxy, Cycloalkansulfonyloxy, z.B. Cyclohexansulfonyloxy, oder gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl oder Halogen, substituiertes Benzolsulfonyloxy, z.B. p-Bromphenyl- oder p-Toluolsulfonyloxy, oder verätherte Hydroxygruppen, beispielsweise Niederalkoxy oder gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxy.

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

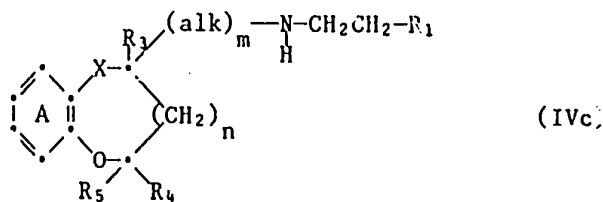
In einer bevorzugten Ausführungsform kann man beispielsweise eine Verbindung der Formel



worin R_2' Oxo oder Imino bedeutet, der Behandlung mit einer der genannten Basen, insbesondere mit einem Alkalimetallniederalkanolat, z.B. mit Natriummethanolat oder Natriumäthanolat, unterwerfen. Dabei cyclisiert die Verbindung IVa zu einer Verbindung der Formel I, worin die gestrichelte Linie anzeigt, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R_1 und R_2 tragen, eine Einfachbindung vorliegt, und worin R_2 Hydroxy oder Amino bedeutet. Ausgangsstoffe IVa werden z.B. erhalten, indem man einen reaktionsfähigen Alkylester der Formel



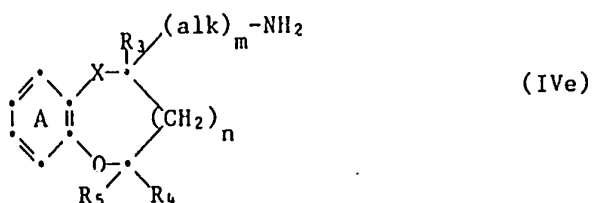
worin X_1 reaktionsfähiges verestertes Hydroxy ist, mit einer Verbindung der Formel $H_2N-CH_2-CH_2-R_1$ (IVb) und das erhaltene Zwischenprodukt der Formel



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

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der Variante c) cyclisiert man eine Verbindung der Formel IV, worin Y_1 und R_1 Niederalkoxycarbonyl bedeuten, d.h. worin Y_1 eine Gruppe der Formel $-C(Y_2)=R_2'$ bedeutet, in welcher R_2' Oxo ist und der abspaltbare Rest Y_2 als veräthertes Hydroxy eine Niederalkoxygruppe aufweist, zu der entsprechenden Verbindung der Formel I', worin R_2' Oxo ist und R_1 Niederalkoxycarbonyl bedeutet.

Zur Herstellung der letztgenannten Ausgangsverbindungen der Formel IV kann man beispielsweise von Verbindungen der Formel



oder deren Salzen ausgehen, welche z.B. durch Reduktion der entsprechenden Nitrile erhältlich sind, und diese mit mindestens 2 Mol einer Verbindung der Formel

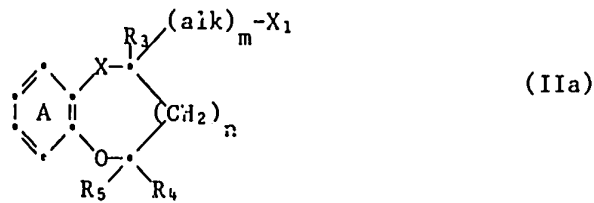


zur Reaktion bringen.

Variante d):

Die verfahrensgemäße C-Acylierung kann insbesondere in Gegenwart einer der unter der Variante a) genannten Basen, besonders vorteilhaft jedoch mittels einer Metallbase, wie Lithiumdiisopropylamin oder n-Butyllithium, gegebenenfalls in Gegenwart von Chlortrimethylsilan, erfolgen.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der Formel



oder einem Salz davon führt in Analogie zu der N-Alkylierung gemäss Variante a) in Gegenwart einer der erwähnten Basen zu dem Ausgangsmaterial der Formel Va.

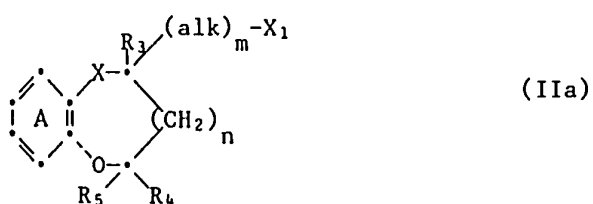
Variante e):

In einen Rest R_2 der angegebenen Art überführbare Reste X_4 sind beispielsweise durch Solvolyse, d.h. Umsetzung mit einer entsprechenden Verbindung der Formel R_2H oder einem Salz davon, in eine derartige Gruppe R_2 überführbare Reste, beispielsweise Halogenatome, z.B. Chlor, Brom oder Iod. In Hydroxy R_2 überführbare Reste X_4 sind ferner Diazoniumgruppen, z.B. der Formel $-N_2^{\oplus} A^{\ominus}$, worin A^{\ominus} das Anion einer starken Säure, wie einer Mineralsäure, z.B. das Chlorid- oder Sulfation, bedeutet.

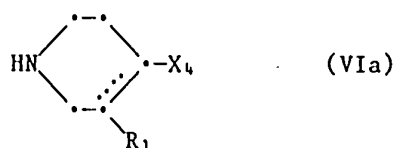
Die Solvolyse erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise in Gegenwart einer Base, wie eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxides, z.B. von Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder einer tertiären Stickstoffbase, z.B. eines Triniederalkylamins, wie Triäthylamin, oder einer heteroaromatischen Stickstoffbase, wie Pyridin, bzw. eines quaternären Ammoniumhydroxides, wie Benzyl-trimethyl-ammoniumhydroxid, oder indem man die Verbindung R_2H in Form eines Metallsalzes, z.B. der Formel $R_2^{\ominus} M^{\oplus}$, worin M^{\oplus} ein Alkalimetallkation, wie das Natriumion, bedeutet, einsetzt. Vorteilhaft arbeitet man in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, z.B. in einem Ueberschuss der Reaktionskomponente R_2H und/oder einem mit dieser mischbaren inerten Lösungsmittel, erforderlichenfalls unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. im Temperaturbereich von etwa 0° bis $120^{\circ}C$, und/oder unter Inertgas, wie Stickstoff.

Die Solvolyse von Resten X_4 zu derartigen Gruppen R_2 kann gegebenenfalls mit der solvolytischen Ueberführung von solvolysierbaren Gruppen R_1 in andere erfindungsgemässe Gruppen R_1 kombiniert werden, beispielsweise können bei der Ammonolyse von Resten X_4 zu Amino R_2 gegebenenfalls auch Niederalkoxycarbonylgruppen R_1 oder andere zu Carbamyl R_1 solvolysierbare Gruppen R_1 gleichzeitig zu Carbamylgruppen R_1 ammonolysiert werden.

Zur Herstellung von Ausgangsverbindungen der Formel VI und deren Salzen geht man beispielsweise von Verbindungen der Formel IIa



aus und setzt diese mit einer entsprechenden Verbindung der Formel



oder einem Salz davon in Gegenwart einer der vorstehend genannten Basen um, wobei z.B. in analoger Weise wie unter der Verfahrensvariante a) beschrieben verfahren wird.

In einer bevorzugten Ausführungsform erhält man Verbindungen VI, worin X_4 für Halogen steht und die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringt, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R_1 und X_4 tragen, eine Einfachbindung vorliegt, und deren Salze durch Umsetzung einer Verbindung der Formel I, worin R_2 Hydroxy bedeutet und die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringt, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R_1 und R_2 tragen, eine Einfachbindung vorliegt, oder eines Salzes davon mit einem Halogenierungsmittel, wie Phosphortri- oder -pentachlorid oder Thionylchlorid, wobei die entsprechenden Verbindungen I und ihre Salze beispielsweise in analoger Weise wie unter der Verfahrensvariante a) oder c) beschrieben erhalten werden können.

Variante f):

Das Anion A[⊖] ist beispielsweise das Anion einer starken Protonsäure, z.B. ein Halogenidion, wie Chlorid-, Bromid- oder Iodidion, oder ein Sulfonation, wie ein gegebenenfalls substituiertes Niederalkan- oder Benzolsulfonation, z.B. das Methansulfonat-, Aethansulfonat- oder p-Brombenzolsulfonat- oder p-Toluolsulfonation. Geschütztes Hydroxy ist beispielsweise Silyloxy, wie Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, kann aber auch Triphenylniederalkoxy, z.B. Trityloxy, sein. Geschütztes Amino ist beispielsweise Silylamino, wie Triniederalkylsilylamino, z.B. Trimethylsilylamino, kann aber auch Phenyl-, Diphenyl- oder Triphenylniederalkylamino, wie Benzylamino, Diphenylamino oder Tritylamino, sein. Veräthertes Hydroxymethyl ist beispielsweise Niederalkoxymethyl, wie Methoxy- oder Aethoxymethyl, oder gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxymethyl, z.B. im Phenylteil substituiertes Phenyl-C₁-C₄-alkoxymethyl, wie Benzyloxy-, p-Chlorbenzyloxy-, 1-Phenyläthyloxy- oder 1-(p-Bromphenyl)-n-butyloxymethyl. Geschütztes Hydroxymethyl ist beispielsweise Silyloxymethyl, wie Triniederalkylsilyl-, z.B. Trimethylsilyloxymethyl, kann aber auch Triphenylniederalkoxy-, z.B. Trityloxymethyl, sein.

Besonders geeignet ist die Verfahrensvariante f) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I oder eines Tautomeren und/oder Salzes davon, worin entweder R₁ Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, amidiertes Carboxy oder Hydroxymethyl bedeutet und R₂ Wasserstoff, Hydroxy oder Amino ist oder worin R₁ Wasserstoff darstellt und R₂ für Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, amidiertes Carboxy oder Hydroxymethyl steht.

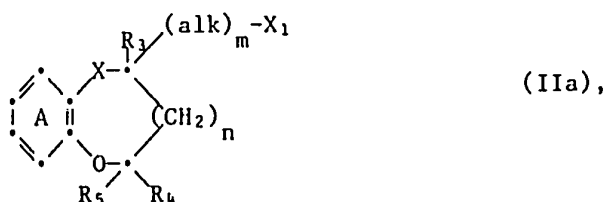
Die Reduktion der überschüssigen Doppelbindungen erfolgt durch Behandeln mit einem geeigneten Reduktionsmittel, beispielsweise durch Hydrierung in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, durch Reduktion mit einem Hydrid-übertragenden Reagenz oder durch Reduktion mit einem metallischen Reduktionssystem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

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

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

Falls R_1^I von R_1 und/oder R_2^II von R_2 verschieden ist, erfolgt die Ueberführung von R_1^I in R_1 und/oder R_2^II in R_2 , d.h. die Abspaltung der Schutzgruppen und damit die Freisetzung der entsprechenden Reste R_1 und/oder R_2 , in demselben oder in einem nachfolgenden Reaktionsschritt, wobei in üblicher Weise, z.B. wie im Anschluss an die Verfahrensvariante g) beschrieben, gearbeitet wird.

Die Herstellung von Ausgangsverbindungen der Formel VII erfolgt beispielsweise durch Umsetzung von Verbindungen der Formel



worin X_1 reaktionsfähiges verestertes Hydroxy, das in einfach negativ geladener Form dem Anion A^\ominus entspricht, bedeutet, mit Verbindungen der Formel



niederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, kann aber auch Triphenylniederalkoxy, z.B. Trityloxy, sein. Geschütztes Amino ist beispielsweise Silylamino, wie Triniederalkylsilylamino, z.B. Trimethylsilylamino, kann aber auch Phenyl-, Diphenyl- oder Triphenylniederalkylamino, wie Benzylamino, Diphenylmethylamino oder Tritylamino, sein. Veräthertes Hydroxymethyl ist beispielsweise Niederalkoxymethyl, wie Methoxy- oder Aethoxymethyl, oder gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxymethyl, z.B. im Phenylteil substituiertes Phenyl-C₁-C₄-alkoxymethyl, wie Benzyloxy-, p-Chlorbenzyloxy-, l-Phenyläthoxy- oder l-(p-Bromphenyl)-n-butyloxymethyl. Geschütztes Hydroxymethyl ist beispielsweise Silyloxymethyl, wie Triniederalkylsilyl-, z.B. Trimethylsilyloxymethyl, kann aber auch Triphenylniederalkoxy-, z.B. Trityloxymethyl, sein.

Die Freisetzung verätherter bzw. intermediär geschützter Reste R₁ bzw. R₂, d.h. Abspaltung der intermediären Schutzgruppen, erfolgt in üblicher Weise, beispielsweise durch Solvolyse, wie milde Hydrolyse, z.B. Behandlung mit Wasser unter neutralen oder schwach sauren Bedingungen, z.B. durch Einwirkung von verdünnt-wässrigen Mineral- oder Carbonsäuren, z.B. von verdünnter Salz- oder Essigsäure. In analoger Weise erfolgt die Freisetzung von intermediär geschützten Hydroxy- und Aminogruppen R₁' sowie von verätherten oder geschützten Hydroxymethylgruppen R₁'' und R₂'' in Ausgangsstoffen der Formel VII bzw. VIIa.

Verfahrensgemäss oder anderweitig erhältliche Verbindungen der Formel I können in üblicher Weise in andere Verbindungen der Formel I überführt werden.

So kann man z.B. veresterte oder amidierete Carboxygruppen R₁ bzw. R₂ in üblicher Weise, beispielsweise in Gegenwart eines basischen oder sauren Hydrolysemittels, wie eines Alkalimetallhydroxides oder -carbonates, z.B. von Natriumhydroxid oder Kaliumcarbonat, oder einer Mineralsäure, z.B. von Salzsäure oder Schwefelsäure, zu Carboxy R₁ bzw. R₂ hydrolysieren. Veresterte Carboxygruppen R₁ bzw. R₂ können ferner durch Umesterung, d.h. Behandlung mit einem Alkohol in Gegenwart eines sauren oder basischen Solvolysemittels, wie einer Mineralsäure, z.B. von Schwefelsäure, bzw. eines entsprechenden Alkalimetallalkoholates oder eines Alkalimetallhydroxides, in andere veresterte Carboxygruppen R₁ bzw.

R₂ oder durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem entsprechenden mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin in amidiertes Carboxy R₁ bzw. R₂ überführt werden.

Freies Carboxy R₁ bzw. R₂ kann in üblicher Weise, beispielsweise durch Behandlung mit einem entsprechenden Alkohol in Gegenwart einer Mineralsäure, z.B. von Schwefelsäure, oder durch Ueberführung in ein Halogenid und anschliessende Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol, z.B. in Gegenwart von Pyridin oder Triäthylamin, oder durch Ueberführung in ein Alkalimetallsalz und anschliessende Umsetzung mit einem reaktionsfähigen Ester des entsprechenden Alkohols, wie einem entsprechenden Halogenid, in verestertes Carboxy R₁ bzw. R₂ überführt werden. Ebenso kann eine Carboxyverbindung unter Verwendung eines Dehydratisierungsmittels, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, mit einem entsprechenden Alkohol verestert werden. Freies oder verestertes Carboxy R₁ bzw. R₂ kann auch durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin und Dehydratisierung des intermediär gebildeten Ammoniumsalzes, z.B. durch Erhitzen oder mittels eines Dehydratisierungsmittels, wie N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, oder durch Ueberführung in das Halogenid und anschliessende Umsetzung mit Ammoniak oder einem mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin in amidiertes Carboxy R₁ bzw. R₂ überführt werden.

Ferner kann man gegebenenfalls vorhandene Hydroxygruppen verestern, z.B. durch Behandeln mit einem Niederalkancarbonsäureanhydrid bzw. -halogenid in Niederalkanoyloxy überführen oder durch Umsetzung mit einem reaktionsfähigen Ester, insbesondere Brom- oder Chlorwasserstoffsäureester, eines Niederalkanols in entsprechendes veräthertes Hydroxy überführen. Umgekehrt kann man aus verestertem oder veräthertem Hydroxy, wie Niederalkanoyloxy oder Niederalkoxy, die Hydroxygruppe solvolytisch freisetzen, vorzugsweise unter sauren Bedingungen. In analoger Weise kann man auch veräthertes oder acyliertes Hydroxy R₂ zu Hydroxy hydrolysieren.

Entsprechend kann man weiterhin Hydroxymethyl R₁ bzw. R₂ verestern, z.B. durch Behandeln mit einem Niederalkancarbonsäureanhydrid bzw. -halogenid in Niederalkanoyloxymethyl R₁ bzw. R₂ überführen. Umgekehrt kann man aus

acyliertem Hydroxymethyl, z.B. Niederalkanoyloxymethyl, R_1 bzw. R_2 die Hydroxygruppe solvolytisch freisetzen, vorzugsweise unter sauren Bedingungen.

Weiterhin lässt sich Hydroxymethyl R_1 bzw. R_2 in üblicher Weise in Niederalkoxycarbonyl oder amidiertes Carboxy R_1 bzw. R_2 überführen, wobei z.B. in der Weise verfahren wird, dass zunächst Hydroxymethyl R_1 bzw. R_2 in üblicher Weise, z.B. in Gegenwart eines Oxidationsmittels, wie Kaliumpermanganat oder Kaliumdichromat, zu Carboxy oxidiert wird und anschliessend die Carboxygruppe in üblicher Weise, z.B. durch Behandlung mit einem entsprechenden Alkohol in Gegenwart einer Mineralsäure, z.B. von Schwefelsäure, oder durch Ueberführung in ein Halogenid und anschliessende Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol, z.B. in Gegenwart von Pyridin oder Triäthylamin, oder durch Ueberführung in ein Alkalimetallsalz und anschliessende Umsetzung mit einem reaktionsfähigen Ester des entsprechenden Alkohols, wie einem entsprechenden Halogenid, oder unter Verwendung eines Dehydratisierungsmittels, wie N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid, mit einem entsprechenden Alkohol in Niederalkoxycarbonyl R_1 bzw. R_2 oder durch Umsetzung mit Ammoniak oder einem mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin und Dehydratisierung des intermediär gebildeten Ammoniumsalzes, z.B. durch Erhitzen oder mittels eines Dehydratisierungsmittels, wie N,N' -Dicyclohexylcarbodiimid, oder durch Ueberführung in das Halogenid und anschliessende Umsetzung mit Ammoniak oder einem mindestens ein Wasserstoffatom aufweisenden Amin in amidiertes Carboxy R_1 bzw. R_2 überführt wird. Ebenso kann man acyliertes Hydroxymethyl R_1 bzw. R_2 in verestertes oder amidiertes Carboxy R_1 bzw. R_2 überführen, indem man zunächst die acylierte Hydroxymethylgruppe solvolytisch freisetzt, z.B. wie vorstehend beschrieben, und dann die erhaltene freie Hydroxymethylgruppe, wie vorstehend erläutert, in eine Carboxylgruppe und letztere weiter in eine veresterte oder amidierte Carboxylgruppe überführt. Umgekehrt lassen sich veresterte oder amidierte Carboxygruppen R_1 bzw. R_2 in gegebenenfalls acyliertes Hydroxymethyl R_1 bzw. R_2 überführen, indem man zunächst die veresterte oder amidierte Carboxygruppe R_1 bzw. R_2 in üblicher Weise, beispielsweise in Gegenwart eines basischen oder sauren Hydrolysemittels, wie eines Alkalimetallhydroxides oder -carbonates, z.B. von Natriumhydroxid oder Kaliumcarbonat, oder einer Mineralsäure, z.B. von Salzsäure oder Schwefelsäure,

zu Carboxy hydrolysiert und anschliessend die erhaltene Carboxygruppe in üblicher Weise, z.B. in Gegenwart eines Reduktionsmittels, beispielsweise der vorstehend erwähnten Art, zu Hydroxymethyl R_1 bzw. R_2 reduziert, wobei gewünschtenfalls letzteres, z.B. wie vorstehend beschrieben, anschliessend noch in acyliertes Hydroxymethyl R_1 bzw. R_2 überführt werden kann.

In Verbindungen der Formel I, in denen die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringt, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R_1 und R_2 tragen, eine Doppelbindung vorliegt, kann diese z.B. in an sich bekannter Weise mit Hilfe eines Reduktionsmittels, z.B. der unter Variante f) aufgeführten Art, zu einer Einfachbindung hydriert werden.

Ferner kann eine Verbindung der Formel I, in der die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringt, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R_1 und R_2 tragen, eine Doppelbindung vorliegt, und R_2 Wasserstoff bedeutet, z.B. in an sich bekannter Weise durch Addition einer Verbindung R_2 -H, in der R_2 eine gegebenenfalls verätherte oder acylierte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls acylierte Aminogruppe darstellt, in eine entsprechende Piperidinverbindung überführt werden. Die Addition wird dabei insbesondere in Gegenwart einer geeigneten Base, z.B. der unter Variante a) aufgeführten Art, durchgeführt.

Verbindungen der Formel I, in denen die gestrichelte Linie zum Ausdruck bringt, dass zwischen den Kohlenstoffatomen, welche die Substituenten R_1 und R_2 tragen, eine Einfachbindung vorliegt, können umgekehrt z.B. durch Eliminierung einer Verbindung R_2 -H, in der R_2 eine gegebenenfalls verätherte oder acylierte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls acylierte Aminogruppe darstellt, in an sich bekannter Weise in entsprechende Tetrahydro-Pyridin-Verbindungen, in denen R_2 Wasserstoff darstellt, überführt werden. Für eine Eliminierung schlechter geeignete Abgangsgruppen R_2 , z.B. Hydroxy, können dabei zuvor, beispielsweise in situ, in besser geeignete Abgangsgruppen R_2 , z.B. Niederalkansulfonyloxy, wie Methansulfonyloxy, oder Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, umgewandelt werden. Die Eliminierung erfolgt dabei insbesondere in Gegenwart einer geeigneten Base, z.B. der unter Variante a) aufgeführten Art.

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

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

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

Die neuen Verbindungen der Formel I einschliesslich ihrer Salze von salzbildenden Verbindungen können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden oder andere, beispielsweise zur Kristallisation von in fester Form vorliegenden Verbindungen verwendete, Lösungsmittel einschliessen.

Die neuen Verbindungen der Formel I können, je nach Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in Form eines der möglichen Isomere oder als Gemisch derselben vorliegen. Dabei sind, in Abhängigkeit von der Molekülsymmetrie, z.B. je nach Anzahl, absoluter und relativer Konfiguration der Chiralitätszentren, wie asymmetrischen C-Atome, als reine Isomere z.B. reine Enantiomere un-/oder reine Diastereomere, wie reine cis/trans-Isomere oder meso-Verbindungen, erhältlich. Entsprechend können als Isomerengemische z.B. Enantiomerengemische, wie Racemate, Diastereomerengemische oder Racematgemische vorliegen.

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

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

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, nach denen man von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Schritte durchführt oder einen Ausgangsstoff in Form eines Derivates bzw. Salzes und/oder seiner Racemate bzw. Enantiomeren verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen der Formel I führen. Das Verfahren zur Herstellung neuer Ausgangsstoffe, die speziell für die Herstellung der Verbindungen der Formel I entwickelt wurden, und ihre Verwendung bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung, wobei die Variablen R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X , m , n und alk sowie die Substituenten des Ringes A und die gestrichelte Linie die für die jeweils bevorzugten Verbindungsgruppen der Formel I angegebenen Bedeutungen haben.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung von Verbindungen der Formel I bzw. von deren Tautomeren und von pharmazeutisch verwendbaren Salzen von solchen Verbindungen mit salzbildenden Eigenschaften, insbesondere als pharmakologische, in erster Linie nootrop wirksame, Wirksub-

stanzen. Dabei kann man sie, vorzugsweise in Form von pharmazeutisch verwendbaren Zubereitungen, in einem Verfahren zur prophylaktischen und/oder therapeutischen Behandlung des tierischen oder menschlichen Körpers, insbesondere als Nootropika, z.B. zur Behandlung von cerebralen Insuffizienzerscheinungen, insbesondere Gedächtnisstörungen, anwenden.

Die Erfindung betrifft gleichfalls ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, die eine Verbindung der Formel I oder ein Tautomeres und/oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon als Wirkstoff enthalten.

Bei den erfindungsgemäss erhältlichen pharmazeutischen Präparaten, welche eine Verbindung der Formel I oder ein Tautomeres und/oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon enthalten, handelt es sich um solche zur enteralen, wie oralen, ferner rektalen, und parenteralen Verabreichung an Warmblüter, wobei der pharmakologische Wirkstoff allein oder zusammen mit üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen enthalten ist.

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

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphat, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister, unter Verwendung z.B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragacanth, Methylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die

obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Hilfsmittel sind in erster Linie Fliebsregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol. Dragée-Kerne werden mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Ueberzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Ueberzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Ueberzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Stechkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Stechkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken, und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyäthylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugelegt sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z.B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyäthylenglykole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffs mit einem Grundmassenstoff enthalten. Als Grundmassenstoffe kommen z.B. flüssige Triglyceride, Polyäthylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

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

Die Dosierung des Wirkstoffs kann von verschiedenen Faktoren, wie Applikationsweise, Warmblüter-Spezies, Alter und/oder individuellem Zustand abhängen. Im Normalfall ist für einen etwa 75 kg schweren Warmblüter bei oraler Applikation eine ungefähre Tagesdosis von etwa 20 bis etwa 500 mg, insbesondere von etwa 25 bis etwa 250 mg, vorteilhaft in mehreren gleichen Teildosen, zu veranschlagen.

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

Ausführungsbeispiele

Infolge der engen Beziehung zwischen einer Verbindung der Formel I und der entsprechenden tautomeren Verbindung der Formel I' ist in den Beispielen unter einer Verbindung der Formel I sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die tautomere Verbindung der Formel I' zu verstehen. Analoges gilt für eine Verbindung der Formel I' sowie für Salze von Verbindungen der Formeln I und I'.

Beispiel 1: Eine Lösung von 9 g (25 mmol) 2,2-Dimethyl-3-[2-(4-toluolsulfonyloxy)äthyl]-chroman in 100 ml N,N-Dimethylformamid wird zuerst mit 5,55 g (25 mmol) 1,2,5,6-Tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylesterhydrobromid (Guvacolin-hydrobromid) und anschliessend mit 11,31 g (87,5 mmol) N-Aethyl-N,N-diisopropyl-amin versetzt. Die Lösung wird 15 Stunden bei 60° gerührt und anschliessend im Hochvakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und mit Diäthyläther extrahiert.

Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und mit 2N-Salzsäure extrahiert. Die vereinigten salzsauren Extrakte werden unter Kühlung mit Natronlauge (30 %) alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Dichlormethan-Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 5,52 g (67 % d.Th.) 1-[2-(2,2-Dimethylchroman-3-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester als hellgelbes Oel. Das hieraus mit Salzsäure in Diäthyläther hergestellte 1-[2-(2,2-Dimethylchroman-3-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester-hydrochlorid kristallisiert aus Methanol/Diäthyläther und schmilzt bei 196-197°.

Das 2,2-Dimethyl-3-[2-(4-toluolsulfonyloxy)äthyl]-chroman lässt sich z.B. folgendermassen erhalten:

25 g (0,6 mol) Natriumhydrid-Dispersion (57 % in Mineralöl) werden durch mehrmaliges Waschen mit n-Hexan weitgehend vom Mineralöl befreit und danach mit 500 ml getrocknetem Tetrahydrofuran überschichtet. Unter Stickstoff und Kühlung in einem Eisbad werden innert 1 Stunde 134 g (0,6 mol) Phosphonoessigsäuretriäthylester der Formel $(H_5C_2O)_2P(=O)CH_2C(=O)OC_2H_5$ zugetropft. Man lässt eine weitere Stunde bei 0° nachrühren. Zu der homogenen Lösung wird sodann innert 30 Minuten eine Lösung von 88,57 g (0,5 mol) 2,2-Dimethyl-3-oxo-chroman [F. Camps et al., J. Heterocyclic Chem. 22, 1421 (1985)] in 300 ml Tetrahydrofuran zuge- tropft. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur nach. Dann wird die Lösung im Vakuum auf etwa 350 ml konzentriert und auf 3,l eiskalte Phosphatpufferlösung (pH = 6) gegossen. Das Gemisch wird mit Diäthyläther extrahiert. Die mit Wasser gewaschenen und über Natriumsulfat getrockne- ten vereinigten organischen Phasen werden im Vakuum eingedampft. Der gelbe Rückstand wird an 4 kg Kieselgel (0,040-0,063 mm) mit Toluol als Laufmittel chromatographiert. Man erhält so 60,3 g (49 % d.Th.) 3-Aethoxycarbonylmethyl-2,2-dimethyl-2H-chromen als hellgelbes Oel.

Eine Lösung von 59,1 g (0,24 mol) 3-Aethoxycarbonylmethyl-2,2-dimethyl- 2H-chromen in 400 ml absolutem Aethanol wird mit 3 g Palladium auf Kohle (5 %) versetzt und in einer PARR-Apparatur bei Raumtemperatur während

2 Stunden hydriert. Das Reaktionsgemisch wird sodann über Diatomeenerde filtriert. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand besteht aus reinem 3-Aethoxycarbonylmethyl-2,2-dimethyl-chroman.

Zu einer Suspension von 7,6 g (0,2 mol) Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml absolutem Diäthyläther wird unter Eiskühlung eine Lösung von 50 g (0,2 mol) 3-Aethoxycarbonylmethyl-2,2-dimethyl-chroman in 250 ml absolutem Diäthyläther innert 1 Stunde zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt und dann vorsichtig mit 7,5 ml Wasser, 7,5 ml Natronlauge (15 %) und 23 ml Wasser zersetzt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert. Das über Natriumsulfat getrocknete Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Man erhält 39,5 g (95 % d.Th.) 2,2-Dimethyl-3-(2-hydroxyäthyl)-chroman in Form eines farblosen Oels.

Eine Lösung von 37,1 g (0,18 mol) 2,2-Dimethyl-3-(2-hydroxyäthyl)-chroman in 150 ml Pyridin wird bei Raumtemperatur unter Rühren mit 38 g (0,2 mol) 4-Toluolsulfonylchlorid versetzt, wobei die leicht exotherme Reaktion mit einem Eisbad bei Raumtemperatur gehalten wird. Man lässt 4 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren. Das Reaktionsgemisch wird sodann auf Eiswasser gegossen und mit Diäthyläther extrahiert. Die vereinigten ätherischen Phasen werden dreimal mit je 150 ml Citronensäurelösung (5 %) und dreimal mit je 150 ml Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält so 59,1 g (89 % d.Th.) 2,2-Dimethyl-3-[2-(4-toluolsulfonyloxy)äthyl]-chroman als gelbes Oel, das in dieser Form weiterverwendet wird.

Beispiel 2: In eine Lösung von 5,66 g (15 mmol) N-[2-(2,2-Dimethylchroman-3-yl)äthyl]-N,N-bis(2-methoxycarbonyläthyl)-amin in 50 ml absolutem N,N-Dimethylformamid werden bei Raumtemperatur unter Rühren innert 30 Minuten 0,87 g (18 mmol) Natriumhydrid-Dispersion in Mineralöl (50 %) eingetragen. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und danach im Hochvakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Diäthyläther versetzt und mit kalter 2N-Salzsäure extrahiert. Die vereinigten salzsauren Extrakte werden mit Dichlormethan ausgeschüttelt und die Dichlormethan-Phasen über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 1,95 g (34 % d.Th.) 1-[2-(2,2-Dimethylchroman-3-yl)äthyl]-4-hydroxy-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbon-

säuremethylester-hydrochlorid bzw. 1-[2-(2,2-Dimethylchroman-3-yl)-äthyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester-hydrochlorid, das nach Umkristallisation aus Methanol/Diäthyläther einen Zersetzungsbereich von 168-170° besitzt.

N-[2-(2,2-Dimethylchroman-3-yl)äthyl]-N,N-bis(2-methoxycarbonyläthyl)-amin kann z.B. auf folgende Weise hergestellt werden:

Eine Lösung von 14,4 g (40 mmol) 2,2-Dimethyl-3-[2-(4-toluolsulfonyloxy)-äthyl]-chroman (hergestellt wie in Beispiel 1 beschrieben) in 200 ml Aethanol wird mit einer Lösung von 3,9 g (60 mmol) Natriumazid in 10 ml Wasser versetzt. Das Gemisch wird während 18 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wird das Aethanol im Vakuum abgedampft und der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Dichlormethan extrahiert. Die Dichlormethan-Phase wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Man erhält 8,7 g (94 % d.Th.) 3-(2-Azido-äthyl)-2,2-dimethyl-chroman in Form eines gelben Oeles.

Eine Lösung von 6,94 g (30 mmol) 3-(2-Azidoäthyl)-2,2-dimethyl-chroman in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran wird zu einer in einer Stickstoff-atmosphäre gerührten Suspension von 1,14 g (30 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 100 ml absolutem Diäthyläther innert 1 Stunde bei Raumtemperatur zugetropft. Nach weiteren 2 Stunden Rühren wird das Reaktionsgemisch mit 1,14 ml Wasser, 1,14 ml Natronlauge (15 %) und 3,4 ml Wasser hydrolysiert. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und das Filtrat im Vakuum vollständig eingedampft. Das als Rückstand erhaltene Oel wird in 150 ml Diäthyläther gelöst und die Lösung mit 2N-Salzsäure extrahiert. Die vereinigten salzsauren Extrakte werden unter Eiskühlung mit konzentrierter Natronlauge alkalisch gestellt und mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhält 5,6 g (91 % d.Th.) 3-(2-Amino-äthyl)-2,2-dimethyl-chroman als gelbes Oel, dessen Hydrochlorid bei 245-248° unter Zersetzung schmilzt.

Eine Lösung von 5,13 g (25 mmol) 3-(2-Aminoäthyl)-2,2-dimethyl-chroman in 50 ml Methanol wird bei Raumtemperatur mit 4,74 g (55 mmol) Acrylsäuremethylester versetzt. Das Gemisch wird 16 Stunden bei Raumtemperatur

gerührt und anschliessend im Vakuum eingedampft. Man erhält so 9,43 g (100 % d.Th.) N-[2-(2,2-Dimethylchroman-3-yl)äthyl]-N,N-bis(2-methoxycarbonyläthyl)-amin als hellgelbes Oel, das in dieser Form weiterverwendet wird.

Beispiel 3: In analoger Weise wie in den Beispielen 1 und 2 beschrieben kann man auch die folgenden Verbindungen oder jeweils ein Salz davon herstellen:

den 1-[2-(2,2-Dimethyl-6-fluor-chroman-3-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester und

den 1-[2-(6-Cyano-2,2-dimethyl-chroman-3-yl)äthyl]-4-hydroxy-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester bzw.

den 1-[2-(6-Cyano-2,2-dimethyl-chroman-3-yl)äthyl]-4-oxo-piperidin-3-carbonsäuremethylester.

Beispiel 4: Tabletten, enthaltend 25 mg des Wirkstoffs, z.B. 1-[2-(2,2-Dimethylchroman-3-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäuremethylester-hydrochlorid, können folgendermassen hergestellt werden:

Bestandteile (für 1000 Tabletten):

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

Herstellung: Sämtliche festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann werden der Wirkstoff, die Lactose, das Talkum, das Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 40 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyäthylenglykols in 100 ml Wasser hinzugegeben. Der erhaltene Stärkekleister wird zu der Hauptmenge hinzugegeben und das Gemisch, wenn nötig unter Hinzufügen von

Wasser, granuliert. Das Granulat wird über Nacht bei 35° getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 6 mm Durchmesser verpresst.

Beispiel 5: Tabletten, enthaltend 50 mg des Wirkstoffs, z.B. 1-[2-(2,2-Dimethylchroman-3-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäure-methylester-hydrochlorid, werden wie folgt hergestellt:

Zusammensetzung (für 10 000 Tabletten):

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

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

In analoger Weise können 100 mg Wirkstoff eingearbeitet werden.

Beispiel 6: Kapseln, enthaltend 0,025 g des Wirkstoffs, z.B. 1-[2-(2,2-Dimethylchroman-3-yl)äthyl]-1,2,5,6-tetrahydro-pyridin-3-carbonsäure-methylester-hydrochlorid, können wie folgt hergestellt werden:

Zusammensetzung (für 1000 Kapseln):

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

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

Beispiel 7: In analoger Weise wie in den Beispielen 4 bis 6 beschrieben können auch pharmazeutische Präparate, als Wirkstoff enthaltend eine andere Verbindung der Formel I oder ein Tautomeres und/oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon, beispielsweise gemäss den Beispielen 1 bis 3, hergestellt werden.