



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **273 633 A.5**

4(51) C 07 D 495/04  
 C 07 D 491/052  
 C 07 D 471/04  
 C 07 D 221/18  
 C 07 D 219/10

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

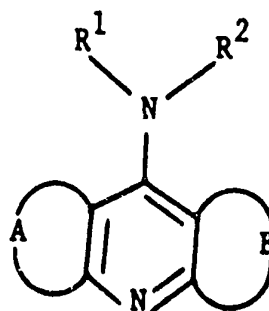
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 320 447 1	(22)	04.10.88	(44)	22.11.89
(31)	PCT/US87/02546	(32)	05.10.87	(33)	WO
	PCT/US88/01070		30.03.88		

(71) siehe (73)  
 (72) Desai, Manoj Ch., IN  
 (73) PFIZER INC., New York, US  
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

## (54) Verfahren zur Herstellung von 4-Aminopyridin-Derivaten

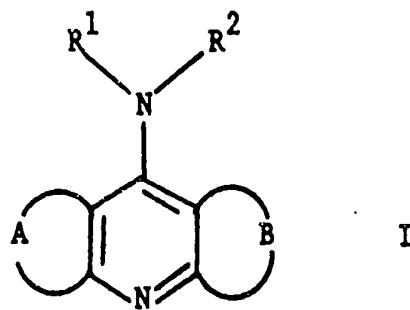
(55) 4-Aminopyridin-derivate, Herstellungsverfahren,  
 pharmazeutische Zusammensetzungen,  
 Acetylcholinesterase-Hemmer, Alzheimer'sche Krankheit  
 (57) Hergestellt werden Verbindungen der Formel I, worin  
 A, B, R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> wie oben definiert sind. Die Verbindungen  
 inhibieren die Acetylcholinesterase des Gehirns und sind  
 bei der Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit  
 verwendbar. Formel I



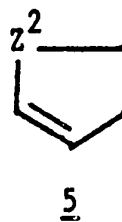
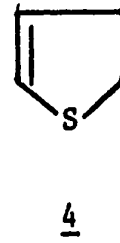
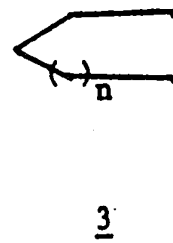
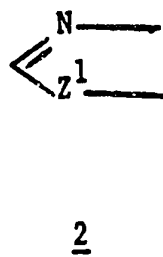
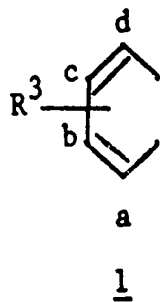
I

PATENTANSPRÜCHE

1.- Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel

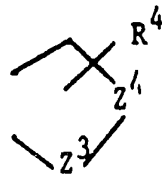
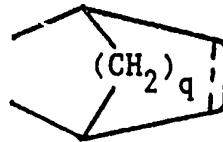
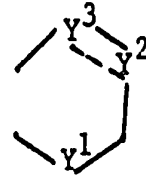
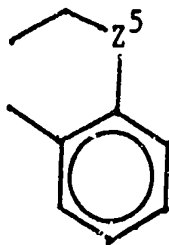


worin A

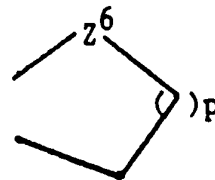


ist, worin einer der CH Teile in der a-, b-, c- und d-Stellung von Formel 1 durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann oder jeder der CH Teile an der a- und d-, a- und c- oder b- und d-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann;

B

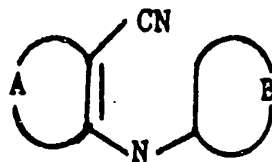
6789

und

10

ist, worin jede gestrichelte Linie eine wahlweise Doppelbindung darstellt;  $R^1$  Wasserstoff oder  $C_1-C_6$ -Alkyl ist;  $R^3$  Wasserstoff,  $C_1-C_6$ -Alkyl,  $C_1-C_6$ -Alkoxy,  $C_1-C_6$ -Alkanoyl, Di( $C_1-C_6$ -alkylamino)- $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_1-C_6$ -Alkoxy- $C_1-C_6$ -alkyl, Halogen, Hydroxy, Nitro, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenyl- $C_1-C_6$ -alkyl, substituiertes Phenyl- $C_1-C_6$ -alkyl, Diphenyl- $C_1-C_6$ -alkyl, worin eine oder beide Phenylgruppen ersetzt sein können durch eine substituierte Phenylgruppe, Furyl- $C_1-C_6$ -alkyl, Thienyl- $C_1-C_6$ -alkyl, Phenyloxy, substituiertes Phenyloxy,  $NHCOR^5$  und  $NR^6R^7$ , worin die Phenylteile an den substituierten Phenyl- und substituierten Phenylalkylgruppen mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus Halogen,  $C_1-C_6$ -Alkyl, Trifluormethyl,  $C_1-C_6$ -Alkoxy- $C_1-C_6$ -alkyl, Hydroxy und Nitro, substituiert sind, und worin  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  unabhängig ausgewählt sind aus  $C_1-C_6$ -Alkyl und  $C_1-C_6$ -Alkanoyl, ist;  $R^2$  ausgewählt ist aus 1,4-Dihydropyridyl- $C_1-C_6$ -alkanoyl,  $C_1-C_6$ -Alkyl-1,4-dihydropyridyl- $C_1-C_6$ -alkanoyl und den möglichen, oben für  $R^3$  angegebenen Definitionen, wobei  $R^2$  nicht Hydroxy, Halogen,  $C_1-C_6$ -Alkoxy, Phenyloxy oder substituiertes Phenyloxy sein kann;  $R^4$  ausgewählt ist aus den möglichen,

oben für  $R^3$  angegebenen Definitionen, wobei  $R^4$  nicht Halogen, Nitro,  $NHCOR^5$  oder  $NR^6R^7$  sein kann;  $n = 1, 2$  oder  $3$  ist;  $Z^1$  NH, O, S oder  $NR^8$  ist, worin  $R^8$   $C_1-C_6$ -Alkyl oder  $C_1-C_6$ -Alkanoyl ist;  $Z^2$  O oder S ist;  $Z^3$  und  $Z^4$  unabhängig ausgewählt sind aus  $(CH_2)_p$ , O, S, S=O und  $SO_2$ , mit der Bedingung, daß mindestens einer der Substituenten  $Z^3$  und  $Z^4$   $(CH_2)_p$  ist;  $Z^5$   $CH_2$ , O, S, S=O oder  $SO_2$  ist;  $Z^6$  O, S, S=O oder  $SO_2$  ist,  $p = 1, 2$  oder  $3$  ist;  $q = 1$  oder  $2$  ist;  $Y^1$   $CH_2$ , CHOH, O, C=O, S, S=O oder  $SO_2$  ist;  $Y^2$   $CH_2$ , CH, O, S, S=O oder  $SO_2$  ist; und  $Y^3$  CHOH,  $CH_2$ , CH oder C=O ist, mit der Bedingung, daß die Gruppe der Formel 8 nur dann eine Doppelbindung haben kann, wenn  $Y^2$  und  $Y^3$  beide CH sind, mit der Bedingung, daß, wenn A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin  $R^3$  Wasserstoff ist und sich kein Stickstoffatom in der a-, b-, c- oder d-Stellung befindet, oder A eine Gruppe der Formel 3 oder 4 ist, nur einer der Substituenten  $Y^1$  und  $Y^2$   $CH_2$  sein kann, und mit der Bedingung, daß, wenn A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin  $R^3$  Wasserstoff ist und sich kein Stickstoffatom in der a-, b-, c- oder d-Stellung befindet, nur einer der Substituenten  $Z^3$  und  $Z^4$   $(CH_2)_p$  sein kann; und pharmazeutisch annehmbarer Salze derselben, gekennzeichnet dadurch, daß ein Ketimin der Formel



worin A und B wie oben definiert sind, cyclisiert und gegebenenfalls mit einem Halogenid der Formel  $R^9X$ , worin  $R^9=R^2$  mit Ausnahme von Wasserstoff ist und X ein Halogen ist, umgesetzt und gegebenenfalls mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure umgesetzt wird.

2.- Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung hergestellt wird, bei der - wenn A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin sich kein Stickstoffatom in der a-, b-, c-

oder d-Stellung befindet, oder A eine Gruppe der Formel 3 oder 4 ist - nur einer der Substituenten  $Y^1$  und  $Y^2 CH_2$  sein kann.

3.- Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel I hergestellt wird, worin A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin einer der CH Teile in der a- und b-Stellung von Formel 1 durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder A eine Gruppe der Formel 3 ist, B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$ ,  $Z^5$ ,  $Y^3$  und q wie in Anspruch 1 definiert sind, n = 1 oder 2 ist,  $Z^6 S$  ist und p = 1 oder 2 ist, mit der Bedingung, daß


- (a) wenn A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin sich kein Stickstoffatom in der a- oder b-Stellung befindet,  $Z^3$  O, S oder  $CH_2$  ist;  $R^4$  Wasserstoff oder  $C_1-C_6$ -Alkyl ist;  $Z^4 (CH_2)_p$ , worin p = 1 oder 2 ist, oder S ist;  $Y^1 CH_2$ , C=O, O oder S ist; und  $Y^2 CH_2$ , O oder S ist, mit der Bedingung, daß nur einer der Substituenten  $Y^1$  und  $Y^2 CH_2$  sein kann;
- (b) wenn A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin sich ein Stickstoffatom in der a- oder b-Stellung befindet,  $Y^1$  O, S oder  $CH_2$  ist und  $Y^2 CH_2$  ist; und
- (c) wenn A eine Gruppe der Formel 3 ist,  $Y^1$  O oder S ist und  $Y^2 CH_2$  ist;

und die pharmazeutisch annehmbaren Salze derselben.

4.- Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch daß eine Verbindung hergestellt wird, in welcher B eine Gruppe der Formel 7 oder 8 ist.

5.- Verfahren nach Anspruch 4, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung hergestellt wird, in welcher  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^4$  Wasserstoff sind und  $R^3$  Wasserstoff oder Halogen ist.

6.- Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung hergestellt wird, worin A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin  $R^3$  wie für Formel I definiert ist, mit der Bedingung, daß sich  $R^3$  nur in der c-Stellung von Formel 1 befinden kann und  $R^1$ ,  $R^2$  und B wie in Anspruch 1 definiert sind.

7.- Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung hergestellt wird, worin A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin  $R^3$  ausgewählt ist aus der aus  $C_1-C_6$ -Alkyl,  $C_1-C_6$ -Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Nitro,  $NHCOR^5$ ,  $NR^6R^7$  oder Trifluor-methyl bestehenden Gruppe, worin  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  wie in Anspruch 1 definiert sind, und B eine Gruppe der Formel   $)_r$  ist, worin  $r = 2, 3$  oder  $4$  ist.

8.- Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß die hergestellte Verbindung 8-Fluor-9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz derselben ist.

"Verfahren zur Herstellung von 4-Aminopyridin-Derivaten"

ANWENDUNGSGEBIET DER ERFINDUNG

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von 4-Aminopyridin-derivaten. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen inhibieren die Acetylcholinesterase des Gehirns und sind bei der Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit verwendbar.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Von Tetrahydroaminoacridin, das Anticholinesterase-aktivität besitzt, ist berichtet worden, daß es bei psychologischen Tests mit Patienten, die an der Alzheimer'schen Krankheit leiden, ein verbessertes Verhalten ergibt (W.K. Summers et al, The New England Journal of Medicine, 315, 1241-1245 (1986)). Auch Anticholinesterase-Physostigmin ist, wie berichtet wurde, bei der experimentellen Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit verwendet worden (S.D. Brinkman et al, Neurobiol.Aging, 4, 139-145 (1983)).

Die in den folgenden vier Veröffentlichungen beschriebenen Verbindungen sollen Anticholinesterase-aktivität besitzen:

US-PS 4 652 567 bezieht sich auf Benzo(C)-1,5-naphthydrine zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.

US-PS 4 631 286 bezieht sich auf 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-1-ol und verwandte Verbindungen zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.

US-PS 4 550 113 bezieht sich auf 9-Amino-2,3,5,6,7,8-hexahydro-1H-cyclopenta(b)chinolin-monohydrat-hydrochlorid zur Behandlung von Neuritis, Verletzungen des peripheren Nervensystems, neuromuskulären Erbkrankheiten und disseminierter Sklerose.

US-PS 4 578 394 bezieht sich auf Dihydropyridine zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.

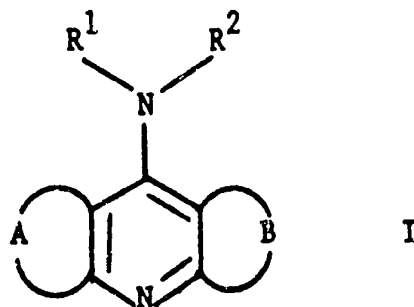
US-PS 4 540 564 bezieht sich auf Dihydropyridine zum Transport von Arzneimitteln in das Gehirn.

G.K. Patnaik et al, J.Med.Chem., 9, 484-488 (1966) beziehen sich auf 4-substituierte 2,3-Polymethylenchinoline mit analgetischen, lokalanästhetischen, analeptischen und atmungsstimulierenden Wirksamkeiten.

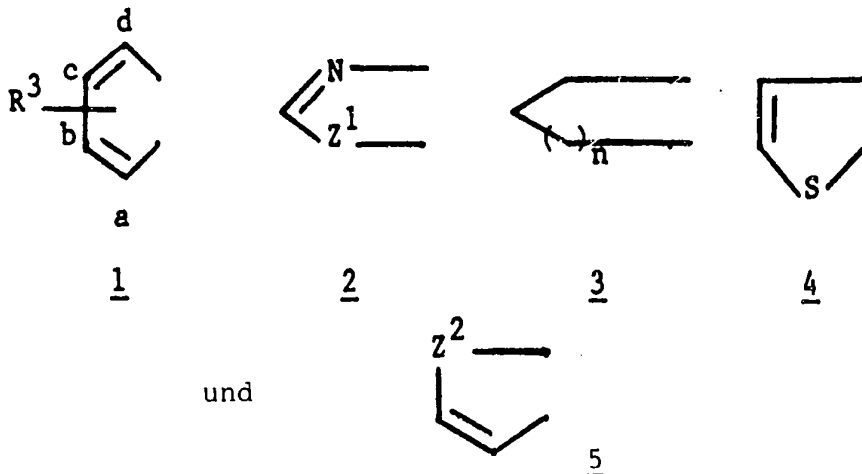
GB-PS 1 186 061, 1 186 062 und 1 186 063 beziehen sich auf Benzonaphthhydrin-derivate.

### ZIEL DER ERFINDUNG

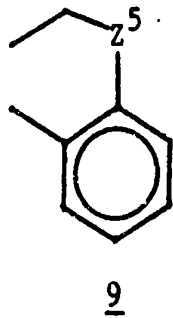
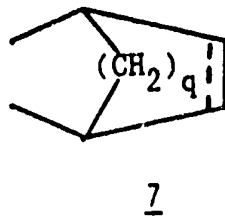
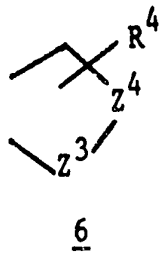
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von Verbindungen der Formel



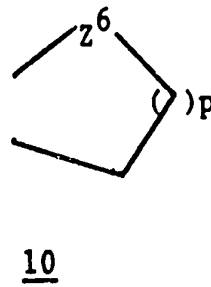
worin A ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus



worin einer der CH Teile in der a-, b-, c- und d-Stellung der Formel 1 durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann oder jeder der CH Teile in der a- und d-, a- und c- oder b- und d-Stellung durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann; B ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus



und



worin jede gestrichelte Linie eine wahlweise Doppelbindung bedeutet;  $R^1$  Wasserstoff oder  $C_1-C_6$ -Alkyl ist;  $R^3$  unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus Wasserstoff,  $C_1-C_6$ -Alkyl,  $C_1-C_6$ -Alkoxy,  $C_1-C_6$ -Alkanoyl, Di( $C_1-C_6$ -alkylamino)- $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_1-C_6$ -Alkoxy- $C_1-C_6$ -alkyl, Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Jod), Hydroxy, Nitro, Phenyl, substituiertem Phenyl, Phenyl- $C_1-C_6$ -alkyl, substituiertem Phenyl- $C_1-C_6$ -alkyl, Diphenyl- $C_1-C_6$ -alkyl, worin eine oder beide Phenylgruppen ersetzt sein können durch eine substituierte Phenylgruppe, Furyl- $C_1-C_6$ -alkyl, Thienyl- $C_1-C_6$ -alkyl, Phenyloxy, substituiertem Phenyloxy,  $NHCOR^5$  und  $NR^6R^7$ , worin die Phenylteile an den substituierten Phenyl- und substituierten Phenylalkylgruppen mit einem oder mehreren Substituenten (vorzugsweise einem oder zwei Substituenten), ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom oder Jod),  $C_1-C_6$ -Alkyl, Trifluormethyl,  $C_1-C_6$ -Alkoxy- $C_1-C_6$ -alkyl, Hydroxy und Nitro, substituiert sein können, und worin  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  unabhängig ausgewählt sind aus  $C_1-C_6$ -Alkyl und  $C_1-C_6$ -Alkanoyl;  $R^2$  unabhängig ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus 1,4-Dihydropyridyl- $C_1-C_6$ -alkanoyl,  $C_1-C_6$ -Alkyl-1,4-dihydropyridyl- $C_1-C_6$ -alkanoyl und den oben angegebenen, möglichen Definitionen für  $R^3$ , mit der Ausnahme, daß  $R^2$  nicht Hydroxy, Halogen,  $C_1-C_6$ -Alkoxy, Phenyloxy oder substituiertes Phenyloxy sein kann;

$R^4$  unabhängig ausgewählt ist aus den oben angegebenen, möglichen Definitionen für  $R^3$ , mit der Ausnahme, daß  $R^4$  nicht Halogen, Nitro,  $NHCO^5$  oder  $NR^6R^7$  sein kann;  $n = 1, 2$  oder  $3$  ist;  $Z^1$   $NH$ ,  $O$ ,  $S$  oder  $NR^8$  ist, worin  $R^3$   $C_1-C_6$ -Alkyl oder  $C_1-C_6$ Alkanoyl ist;  $Z^2$   $O$  oder  $S$  ist;  $Z^3$  und  $Z^4$  unabhängig ausgewählt sind aus  $(CH_2)_p$ ,  $O$ ,  $S$ ,  $S=O$  und  $SO_2$ , mit der Bedingung, daß mindestens einer der Substituenten  $Z^3$  und  $Z^4$   $(CH_2)_p$  ist;  $Z^5$   $CH_2$ ,  $O$ ,  $S$ ,  $S=O$  oder  $SO_2$  ist;  $Z^6$   $O$ ,  $S$ ,  $S=O$  oder  $SO_2$  ist;  $p = 1, 2$  oder  $3$  ist;  $q = 1$  oder  $2$  ist;  $Y^1$   $CH_2$ ,  $CHOH$ ,  $O$ ,  $C=O$ ,  $S$ ,  $S=O$  oder  $SO_2$  ist;  $Y^2$   $CH_2$ ,  $CH$ ,  $O$ ,  $S$ ,  $S=O$  oder  $SO_2$  ist; und  $Y^3$   $CHOH$ ,  $CH_2$ ,  $CH$  oder  $C=O$  ist, mit der Bedingung, daß die Gruppe der Formel 8 eine Doppelbindung nur haben kann, wenn  $Y^2$  und  $Y^3$  beide  $CH$  sind, mit der Bedingung, daß, wenn  $A$  eine Gruppe der Formel 1 ist, worin  $R^3$  Wasserstoff ist und sich kein Stickstoffatom in der a-, b-, c- oder d-Stellung befindet, oder  $A$  eine Gruppe der Formel 3 oder 4 ist, nur einer der Substituenten  $Y^1$  und  $Y^2$   $CH_2$  sein kann, und mit der Bedingung, daß, wenn  $A$  eine Gruppe der Formel 1 ist, worin  $R^3$  Wasserstoff ist und sich kein Stickstoffatom in der a-, b-, c- oder d-Stellung befindet, nur einer der Substituenten  $Z^3$  und  $Z^4$   $(CH_2)_p$  sein kann; und pharmazeutisch annehmbarer Salze derselben.

Weiter bezieht sich die vorliegende Erfindung auf ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit, die eine Verbindung der Formel I umfaßt, und auf die Verwendung der Verbindungen der Formel I bei der Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.

#### DARLEGUNG DES WESENS DER ERFINDUNG

Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $A$  und  $B$  wie in Formel I definiert sind, mit der Bedingung, daß, wenn  $A$  eine Gruppe der Formel 1 ist, worin sich kein Stickstoffatom in der a-, b-, c- oder d-Stellung befindet, oder  $A$  eine Gruppe der Formel 3 oder 4 ist, nur einer der Substituenten  $Y^1$  und  $Y^2$   $CH_2$  sein kann; und pharmazeutisch annehmbarer Salze derselben. Ein Aspekt der obigen Ausführungsform betrifft Verbindungen, worin  $Y^3$   $CH_2$  ist und mindestens einer der

Substituenten  $Z^3$  und  $Z^4$   $\text{CH}_2$  ist; mit der Bedingung, daß, wenn A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin  $R^3$  Wasserstoff ist und sich kein Stickstoffatom in der a-, b-, c- oder d-Stellung befindet, nur einer der Substituenten  $Z^3$  und  $Z^4$   $(\text{CH}_2)_p$  sein kann.

Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin A, B,  $Z^1$ ,  $Z^2$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$ ,  $Z^5$ ,  $Z^6$  und  $Y^3$  wie in Bezug auf Formel I definiert sind,  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^4$  Wasserstoff sind, und  $R^3$  Wasserstoff oder Halogen ist, mit der Bedingung, daß, wenn A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin sich kein Stickstoffatom in der a-, b-, c- oder d-Stellung befindet, oder A eine Gruppe der Formel 3 oder 4 ist, nur einer der Substituenten  $Y^1$  und  $Y^2$   $\text{CH}_2$  sein kann, und pharmazeutisch annehmbarer Salze derselben. Wenn  $R^3$  Halogen ist, ist dieses Halogen vorzugsweise Fluor.

Eine andere, bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung richtet sich auf die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin einer der CH Teile in der a- und b-Stellung von Formel 1 durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder A eine Gruppe der Formel 3 ist;

B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $Z^3$ ,  $Z^4$ ,  $Z^5$ ,  $Y^3$  und q sind wie in Bezug auf Formel I definiert;

$n = 1$  oder  $2$ ;  $Z^6$  ist S, und  $p = 1$  oder  $2$ , mit der Bedingung, daß

- (a) wenn A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin sich kein Stickstoffatom in der a- oder b-Stellung befindet,  $Z^3$  O, S oder  $\text{CH}_2$  ist,  $R^4$  Wasserstoff oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl ist;  $Z^4$   $(\text{CH}_2)_p$ , worin  $p = 1$  oder  $2$  ist, oder S ist;  $Y^1$   $\text{CH}_2$ , C=O, O oder S ist, und  $Y^2$   $\text{CH}_2$ , O oder S ist, mit der Bedingung, daß nur einer der Substituenten  $Y^1$  und  $Y^2$   $\text{CH}_2$  sein kann;
- (b) wenn A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin sich ein Stickstoffatom in der a- oder b-Stellung befindet,  $Y^1$  O, S oder  $\text{CH}_2$  ist, und  $Y^2$   $\text{CH}_2$  ist; und
- (c) wenn A eine Gruppe der Formel 3 ist,  $Y^1$  O oder S ist, und  $Y^2$   $\text{CH}_2$  ist;

und der pharmazeutisch annehmbaren Salze derselben. In einer stärker bevorzugten Ausführungsform sind  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^4$  Wasserstoff, und  $R^3$  ist Wasserstoff oder Halogen. Wenn  $R^3$  Halogen ist, dann ist dieses Halogen vorzugsweise Fluor.

Eine weitere, bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung richtet sich auf die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin B eine Gruppe der Formel 7 oder 8 ist und A,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$ , q,  $Y^1$ ,  $Y^2$  und  $Y^3$  wie in Bezug auf Formel I definiert sind, mit der Bedingung, daß, wenn A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin sich kein Stickstoffatom in der a-, b-, c- oder d-Stellung befindet, oder A eine Gruppe der Formel 3 oder 4 ist, nur einer der Substituenten  $Y^1$  und  $Y^2$   $CH_2$  sein kann; und der pharmazeutisch annehmbaren Salze derselben. In einer stärker bevorzugten Ausführungsform sind  $R^1$  und  $R^2$  Wasserstoff, und  $R^3$  ist Wasserstoff oder Halogen. Wenn  $R^3$  Halogen ist, ist dieses Halogen vorzugsweise Fluor.


Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung richtet sich auf die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin einer der CH Teile in a- und b-Stellung von Formel 1 durch ein Stickstoffatom ersetzt sein kann, oder A eine Gruppe der Formel 3 ist, B eine Gruppe der Formel 7 oder 8 ist;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , q,  $Y^1$ ,  $Y^2$  und  $Y^3$  wie für Formel I definiert sind, und n = 1 oder 2 ist, mit der Bedingung, daß

- (a) wenn A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin sich kein Stickstoffatom in der a- oder b-Stellung befindet,  $Y^1$   $CH_2$ , C=O, O oder S ist, und  $Y^2$   $CH_2$ , O oder S ist, mit der Bedingung, daß nur einer der Substituenten  $Y^1$  und  $Y^2$   $CH_2$  sein kann;
- (b) wenn A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin sich ein Stickstoffatom in a- oder b-Stellung befindet,  $Y^1$  O, S oder  $CH_2$  ist, und  $Y^2$   $CH_2$  ist; und
- (c) wenn A eine Gruppe der Formel 3 ist,  $Y^1$  O oder S ist, und  $Y^2$   $CH_2$  ist;

und der pharmazeutisch annehmbaren Salze derselben. In

einer stärker bevorzugten Ausführungsform sind  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^4$  Wasserstoff, und  $R^3$  ist Wasserstoff oder Halogen. Wenn  $R^3$  Halogen ist, ist dieses Halogen vorzugsweise Fluor.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung richtet sich auf die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin  $R^3$  wie für Formel I definiert ist, mit der Bedingung, daß sich  $R^3$  nur in der d-Stellung von Formel 1 befinden kann, und  $R^1$ ,  $R^2$  und B wie für Formel I definiert sind, und der pharmazeutisch annehmbaren Salze derselben. In einer stärker bevorzugten Ausführungsform ist  $R^3$  Halogen, insbesondere Fluor.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung richtet sich auf die Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin A eine Gruppe der Formel 1 ist, worin  $R^3$  ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl,  $C_1$ - $C_6$ -Alkoxy, Halogen, Hydroxy, Nitro,  $NHCO^5$ ,  $NR^6R^7$  oder Trifluormethyl; B eine Gruppe der Formel <sub>r</sub> ist, worin r = 2, 3 oder 4 ist; und  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  wie für Formel I definiert sind, und der pharmazeutisch annehmbaren Salze derselben. Die stärker bevorzugten der obigen Verbindungen sind diejenigen, worin  $R^3$  sich in der d-Stellung von Formel 1 befindet, oder worin  $R^3$  Halogen ist. Besonders bevorzugt werden diejenigen Verbindungen, worin  $R^3$  Halogen in der d-Stellung ist. Wenn  $R^3$  Halogen ist, ist dieses Halogen vorzugsweise Fluor.

Spezifische, bevorzugt hergestellte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind die folgenden:

- 9-Amino-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin,
- 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanoacridin,
- 9-Amino-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanoacridin,
- 9-Amino-2-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin,
- 9-Amino-2-thia-1,2,3,4-tetrahydroacridin,
- 9-Amino-8-fluor-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin,
- 9-Amino-4-oxa-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridin,
- 2,3-Dihydrothieno/3,2-b/chinolin-9-amin,
- 9-Amino-5-aza-1,2,3,4-tetrahydroacridin,

2,3-Dihydro-8-fluor-thieno/3,2-b/chinolin-9-amin,  
 9-Amino-1,2-dihydroacridin-4(3H)-on,  
 1,3-Dihydro-8-fluor-thieno/3,2-b/chinolin-9-amin,  
 9-Amino-4-thia-1,2,3,4-tetrahydroacridin,  
 8-Fluor-9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin und  
 9-Amino-8-fluor-2-thia-1,2,3,4-tetrahydroacridin.

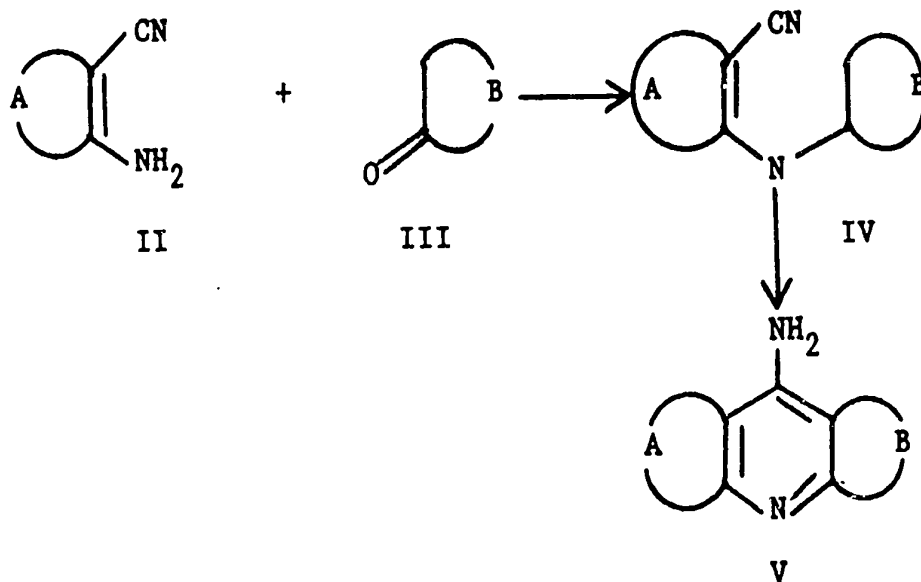
Weitere Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind die folgenden:

9-Amino-4,5-thiaza-1,2,3,4-tetrahydroacridin,  
 9-Amino-4-thia-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridin,  
 9-Amino-2-thia-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridin,  
 9-Amino-2-oxa-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridin,  
 9-Amino-5,7-diaza-1,2,3,4-tetrahydroacridin,  
 9-Amino-3-methyl-7-phenyl-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin,  
 9-Amino-6-trifluormethyl-1,4-methano-1,2,3,4-tetrahydroacridin,  
 9-Amino-5,6-diaza-1,4-methano-1,2,3,4-tetrahydroacridin,  
 9-Amino-1-thia-1,2,3,4-tetrahydroacridin,  
 9-Amino-3-thia-1,2,3,4-tetrahydroacridin,  
 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-1H-imidazo/4,5b/chinolin,  
 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-oxazolo/4,5-b/chinolin,  
 4-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-thiazolo/4,5-b/chinolin,  
 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-4-ol,  
 9-Amino-6-trifluormethyl-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin,  
 9-Amino-6-trifluormethyl-1-hydroxy-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin und  
 9-Amino-1-hydroxy-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin.

Bevorzugte Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung enthalten die obigen, bevorzugten Verbindungen. Die stärker bevorzugten Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung enthalten die stärker bevorzugten Verbindungen und die spezifischen, bevorzugten Verbindungen.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können wie folgt hergestellt werden.

## Schema I



Wie in Schema I gezeigt, wird ein Aminonitril der Formel II, worin A wie oben definiert ist, mit einem Keton der Formel III, worin B wie oben definiert ist, zur Herstellung eines Ketimins der Formel IV umgesetzt. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise einem aromatischen Lösungsmittel (z.B. Benzol oder Toluol), in Gegenwart einer Säure, vorzugsweise einer starken Säure (z.B. p-Toluolsulfonsäure). Die Temperatur sollte mindestens etwa 100°C betragen, ist anderweitig aber nicht kritisch. Im allgemeinen erfolgt die Reaktion bei der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, z.B. durch Rückflußkochen des Reaktionsgemisches in einer Dean-Stark-Vorrichtung, vorzugsweise für etwa 6 bis etwa 16 h, und periodisches Entfernen des Wassers. Der Reaktionsdruck ist nicht kritisch. Im allgemeinen erfolgt die Reaktion bei einem Druck von etwa 0,5 bis etwa 2 at vorzugsweise bei Umgebungsdruck (gewöhnlich etwa 1 at).

Das nach Entfernung des Lösungsmittels erhaltene, rohe Ketimin IV wird dann mit einer Base (z.B. Lithiumdiisopropylamid) in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise einem wasserfreien Ether (z.B. Tetrahydrofuran), bei einer Temperatur von etwa 0 bis etwa 25°C umgesetzt. Der Reaktionsdruck ist nicht kritisch.

Im allgemeinen erfolgt die Reaktion bei einem Druck von etwa 0,5 bis etwa 2 at vorzugsweise bei Umgebungsdruck (gewöhnlich etwa 1 at).

Die erste Methode ist besonders günstig, wenn in der Reaktion ein nur Kohlenstoff umfassendes Keton verwendet wird. Die azeotrope Entfernung (80°C, PTSA, 15 h) von Wasser aus einer Benzollösung von Norkampfer (oder einem nur Kohlenstoff umfassenden Keton) und Anthranilonitril lieferte das entsprechende Ketimin, das nach Behandlung mit Lithiumdiisopropylamid (0°C, 4 h) in Tetrahydrofuran die Verbindung von Beispiel 1 in 25-%iger Ausbeute ergab. Die Anwendung dieses Verfahrens wird auch durch die Herstellung der Verbindungen der Beispiele 2, 3, 4, 30 und 36 veranschaulicht.

Die Begrenzung der allgemeinen Anwendbarkeit der ersten Methode liegt in der Schwierigkeit, Ketimine aus Carbonylverbindungen zu bilden, die ein Stickstoff- oder Sauerstoffatom enthalten. Titan(IV)chlorid ist aufgrund seiner hohen Affinität für Sauerstoff bei der Herstellung von Ketiminen verwendet werden. (Vgl. H. Weingarten et al, J.Org.Chem., 32, 3246 (1967).) Diese Beobachtung wurde auf die Synthese von 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin-derivaten in einer einzigen Stufe durch Kondensation der entsprechenden o-Aminonitrile mit verschiedenen Carbonylkomponenten angewendet.

So wird in einer zweiten Methode zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen eine Verbindung der Formel II, worin A wie oben definiert ist, mit einer carbonylhaltigen Verbindung der Formel III, worin B wie oben definiert ist, umgesetzt. Die carbonylhaltige Verbindung kann ein Keton, ein Lacton oder dgl. sein. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Lewis-Säure (z.B. Titan(IV)chlorid) und, falls nötig, in Gegenwart einer Base, vorzugsweise einer Aminbase (z.B. Triethylamin). Geeignete Lösungsmittel umfassen aromatische Lösungsmittel (z.B. Benzol oder Toluol) und chlorierte Lösungsmittel (z.B. Methylenchlorid oder 1,2-Dichlorethan). Die Reaktionstemperatur sollte mindestens etwa 0°C betragen und liegt vorzugsweise bei etwa 25 bis etwa 120°C. Der Reak-

tionsdruck ist nicht kritisch. Im allgemeinen erfolgt die Reaktion bei einem Druck von etwa 0,5 bis etwa 2 at vorzugsweise bei Umgebungsdruck (gewöhnlich etwa 1 at).

So ergab z.B. die Kondensation von  $\delta$ -Valerolacton mit Anthranilonitril in Methylenchlorid durch Titan(IV)chlorid bei 25°C in Gegenwart von Triethylamin (2 Äquivalente) die Verbindung von Beispiel 7 (28 %). Diese Methode wurde zur Synthese der Verbindungen der Beispiele 7 bis 19, 26 bis 29, 31 bis 33, 35 und 37 bis 46 angewendet. Die Verbindungen der Beispiele 5 und 6 wurden durch Kondensieren von Anthranilonitril mit den entsprechenden Ketonen in Gegenwart von wasserfreiem Zinkchlorid bei erhöhter Temperatur (140°C) hergestellt.

Eine Monosubstitution der Amingruppe bei den erfindungsgemäßen Verbindungen erreicht man, indem man sie mit geeigneten Halogeniden der Formel  $R^9X$ , worin  $R^9 = R^2$  mit Ausnahme von Wasserstoff ist und X ein Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod, ist, erhitzt. Die Reaktion kann in Gegenwart von Natriumhydrid in Dimethylformamid erfolgen. Dies wird durch die Synthese der Verbindungen der Beispiele 20 bis 25 und 34 veranschaulicht.

Die Verbindungen der Formel I können mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren Säureadditionssalze bilden. Die Säureadditionssalze können durch Umsetzung der Basenform der entsprechenden Verbindung der Formel I mit einem oder mehreren Äquivalenten, vorzugsweise mit einem Überschuß, der geeigneten Säure in einem organischen Lösungsmittel, wie Diethylether oder einer Ethanol-Diethylether-Mischung, hergestellt werden. Geeignete Säuren zur Bildung dieser Salze umfassen die üblichen Mineralsäuren, z.B. Halogenwasserstoff-, Schwefel- oder Phosphorsäure; die organischen Säuren, z.B. Ascorbin-, Zitronen-, Milch-, Asparagin- oder Weinsäure, oder deren wässrige Lösungen, deren pH auf 5,5 oder weniger eingestellt worden ist; und Säuren, die in Körperflüssigkeiten nur gering löslich sind und die ihren jeweiligen Salzen Eigenschaften der langsamen Freisetzung verleihen, z.B. Pamoä- oder Gerbsäure, oder Carboxymethylcellulose. Das bevorzugte Salz ist das Hydrochlorid.

Die Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbare Salze eignen sich bei der Behandlung verschiedener Gedächtnis-Dysfunktionen in Verbindung mit einer verminderten cholinergischen Funktion, z.B. Alzheimer'sche Krankheit. Weiter führen die Verbindungen zu einer Stimulation der neuromuskulären Transmission, einer Verbesserung der Erregung in erregbaren Geweben (Nerven und glatte und gestreifte Muskulatur) sowie zur Wiederherstellung der Leitfähigkeit in Nerven und neuromuskulären Synapsen im Fall einer Verletzung derselben. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen auch Antidepressionsaktivitäten, was für Patienten, die an der Alzheimer'schen Krankheit leiden, besonders hilfreich ist. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind im allgemeinen weniger toxisch und haben eine breitere therapeutische Eignung als bekannte Verbindungen, wie Tacrin und Physostigmin, wodurch sie therapeutisch bevorzugt werden.

Bei der Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit variiert die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen mit der Verabreichungsform und der besonderen, gewählten Verbindung. Sie variiert außerdem mit dem besonderen Patienten sowie dem Alter, Gewicht und Zustand des behandelten Patienten und der Natur und dem Ausmaß der Symptome. Im allgemeinen wird jedoch eine Dosis im Bereich von etwa 1 bis etwa 300 mg/Tag, eingenommen in Einzel- oder unterteilten Dosen, verabreicht. Die bevorzugte Dosis liegt im Bereich von etwa 1 bis etwa 150 mg/Tag in Einzel- oder unterteilten Dosen.

Im allgemeinen wird die Behandlung mit geringen Dosen eingeleitet, die wesentlich niedriger sind als die optimale Dosis der Verbindung. Danach wird die Dosis in kleinen Schritten erhöht, bis unter den gegebenen Umständen die optimale Wirkung erreicht ist.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden allein oder in Kombination mit pharmakologisch annehmbaren Trägern verwendet, deren Anteil durch die Löslichkeit und chemische Natur der Verbindung, durch die gewählte Verabreichungsweise und medizinische Standard-Praxis bestimmt wird. Sie werden z.B.

oral in Form von Kapseln, Tabletten, Suspensionen oder Lösungen verabreicht oder können parenteral injiziert werden. Kapseln und Tabletten sind die bevorzugte Verabreichungsweise. Zur parenteralen Verabreichung können sie in Form einer sterilen Lösung verwendet werden, die andere gelöste Substanzen, z.B. ausreichend Kochsalzlösung oder Glucose enthält, um die Lösung isotonisch zu machen.

Kapsel- und Tablettenzusammensetzungen können den aktiven Bestandteil in Mischung mit einem oder mehreren pharmazeutischen Streckmitteln enthalten, die zur Herstellung von Kapseln und Tabletten geeignet sind. Geeignete pharmazeutische Streckmittel sind z.B. Stärke, Milchzucker und bestimmte Arten von Tonen. Die Tabletten können nicht überzogen oder nach bekannten Techniken überzogen sein, um so den Zerfall und die Absorption im gastrointestinalen Trakt zu verzögern und dadurch eine über eine längere Dauer aufrechterhaltene Wirkung zu ergeben.

Wässrige Suspensionen der Verbindungen der Formel I enthalten den aktiven Bestandteil in Mischung mit einem oder mehreren pharmazeutischen Streckmitteln, die zur Herstellung wässriger Suspensionen geeignet sind. Geeignete Streckmittel sind z.B. Methylcellulose, Natriumalginat, Akaziengummi, Lecithin usw. Wässrige Suspensionen können auch ein oder mehrere Konservierungsmittel, ein oder mehrere Färbemittel, ein oder mehrere Aromamittel und ein oder mehrere Süßungsmittel enthalten.

Nicht-wässrige Suspensionen können durch Suspendieren des aktiven Bestandteils in einem Pflanzenöl, z.B. Erdnußöl, Olivenöl, Sesamöl oder Kokosnußöl, oder einem Mineralöl, z.B. flüssiges Paraffin, formuliert werden, und die Suspension kann ein Dichtungsmittel, z.B. Bienenwachs, hartes Paraffin oder Cetylalkohol, enthalten. Diese Zusammensetzungen können auch Süßungsmittel, Aromamittel und Antioxidantien enthalten.

#### AUSFÜHRUNGSBEISPIELE

Die folgenden Beispiele veranschaulichen Herstellung und Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen. Alle Schmelzpunkte

sind unkorrigiert. Dünnschichtchromatographie (DC) erfolgte an Siliciumdioxidgel.

#### BEISPIEL 1

##### 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanoacridin

Eine Lösung aus Anthranilonitril (3,6 g, 30,0 mMol), Norkampfer (3,3 g, 30,0 mMol) und p-Toluolsulfonsäure (50 mg) in Benzol (50 ml) wurde unter Verwendung einer Dean-Stark-Vorrichtung zum Rückfluß erhitzt. Nach 18-stündigem Erhitzen wurde das Reaktionsgemisch dann abgekühlt (25°C), und das abgetrennte Wasser (etwa 1,5 ml) wurde abgezogen. Dann wurde das überschüssige Benzol unter Vakuum entfernt (1 mm Hg, 15 min.)

erhaltene, ölige Rückstand wurde in Tetrahydrofuran (THF, 10 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt, und dann wurde eine Lösung aus Lithiumdiisopropylamid in THF (1 m, 36 ml, 36 mMol) zugesetzt. Dieses Reaktionsgemisch wurde dann 3 h bei 0°C gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit 40 ml Wasser abgeschreckt und mit Methylenchlorid (200 ml) extrahiert. Die anfallende organische Phase wurde mit Wasser (2 x 50 ml) gewaschen und getrocknet (wasserfreies MgSO<sub>4</sub>). Das Methylenchlorid wurde unter Vakuum entfernt und lieferte einen Rückstand, der auf eine Blitz-Chromatographie-Säule aus Siliciumdioxidgel gebracht wurde. Die Elution mit 5 % Methanol in Methylenchlorid, enthaltend 1 % Triethylamin, lieferte die Titelverbindung, 1,6 g (25 %), als Öl, das sich beim Stehen verfestigte; F. 185-186°C.

#### BEISPIEL 2

##### 9-Amino-8-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanoacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 1, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-6-fluorbenzonitril anstelle von Anthranilonitril, lieferte die Titelverbindung, 23 %, F. 173°C.

#### BEISPIEL 3

##### 9-Amino-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanoacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 1, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-5-chlorbenzonitril anstelle von Anthranilonitril, lieferte die Titelverbindung, 14 %, F. 183-184°C.

BEISPIEL 49-Amino-1,4-dihydro-1,4-methanoacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 1, jedoch unter Verwendung von 5-Norbornen-2-on anstelle von Norkampfer, lieferte die Titelverbindung, 26 %, F. 123°C.

BEISPIEL 59-Amino-2-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Anthranilonitril (25 mMol, 2,95 g), Zinkchlorid (3,1 g, 25 mMol) und Tetrahydro-4H-pyran-4-on wurden in Toluol (40 ml) gelöst und 2,5 d zum Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt (25°C), mit wässrigem Natriumhydroxid (70 ml) abgeschreckt und mit Methylenchlorid (4 x 60 ml) extrahiert. Die vereinigten, organischen Phasen wurden mit Wasser (2 x 100 ml) gewaschen und getrocknet (wasserfreies MgSO<sub>4</sub>). Die organischen Lösungsmittel wurden unter Vakuum entfernt und hinterließen einen gelben Rückstand, der auf eine Blitz-Chromatographie-Säule aus Siliciumdioxidgel gebracht wurde. Die Elution mit 5 % Methanol in Methylenchlorid ergab die Titelverbindung als gelbe Kristalle, 155 mg, 31 %, F. 195-196°C.

BEISPIEL 69-Amino-2-thia-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Anthranilonitril (2,6 g, 21,5 mMol), Tetrahydrothiopyran-4-on (5,0 g, 43 mMol) und Zinkchlorid (2,54 g, 21,5 mMol) wurden vereinigt und 20 min auf 120°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und der feste Rückstand unter Verwendung von Ethylether (100 ml) filtriert. Der erhaltene, orangefarbene Feststoff (5,2 g) wurde in einen Becher gegeben, der eine gesättigte Lösung aus EDTA (Ethylendiamin-tetraessigsäure) in Wasser (125 ml) enthielt, und der pH wurde mittels 12 % NaOH auf 13 eingestellt. Dann wurde die wässrige Phase mit Methylenchlorid (4 x 50 ml) extrahiert, das mit Wasser (2 x 70 ml) gewaschen und getrocknet (MgSO<sub>4</sub>) wurde. Die Entfernung von Methylenchlorid unter Vakuum ergab eine gelbe Paste (2,0 g), die mit Ether verrieben und zu einem hellgelben Feststoff filtriert wurde; 1,36 g, 29 %, F. 205°C u.Zers.

BEISPIEL 79-Amino-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Zu einer Lösung aus  $\delta$ -Valerolacton (1,0 g, 10,0 mMol) in Methylenchlorid (10 ml) wurde unter Rühren bei  $-20^{\circ}\text{C}$  eine 1 m Lösung aus Titan(IV)chlorid in Methylenchlorid (20 ml) zuge-  
setzt. Das Reaktionsgemisch wurde dunkelgelb, und dazu wurde ein Gemisch aus Triethylamin (2,0 g, 20 mMol) und Anthranilonitril (1,2 g, 10,0 mMol) in Methylenchlorid (30 ml) zugefügt. Das Reaktionsgemisch nahm sofort eine dunkle Farbe an, es konnte sich auf Raumtemperatur (etwa  $25^{\circ}\text{C}$ ) erwärmen und wurde weitere 15 h gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit 25-%igem wässrigem NaOH (40 ml) und Methylenchlorid (100 ml) behandelt und durch einen  $\sim 5$  cm Pfropf aus Diatomeenerde (Celite<sup>®</sup>) filtriert, der mit Methylenchlorid (50 ml) und Wasser (100 ml) gewaschen wurde. Die organische Schicht wurde abgetrennt, einmal mit Wasser (30 ml) gewaschen und getrocknet (wasserfreies  $\text{MgSO}_4$ ). Das Methylenchlorid wurde unter Vakuum entfernt und hinterließ ein Öl, das mit Ether verrieben wurde und die Titelverbindung als weißen Feststoff ergab; 565 mg, 28%.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ): 2H, m, 2,02-2,18 ppm; 2H, t, 2,63 ppm ( $J = 6,0$  Hz); 2H, t, 4,36 ppm ( $J = 6,0$  Hz); 2H, s, 4,64 ppm; 1H, t, 7,25 ( $J = 8,0$  Hz); 1H, t, 7,5 ( $J = 8,0$  Hz); 1H, d, 7,72 ( $J = 8,0$  Hz).

BEISPIEL 89-Amino-8-fluor-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 7, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-6-fluorbenzonitril anstelle von Anthranilonitril, ergab die Titelverbindung, 8 %, F.  $195-196^{\circ}\text{C}$ .

BEISPIEL 99-Amino-7-chlor-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 7, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-5-chlorbenzonitril anstelle von Anthranilonitril, ergab die Titelverbindung, 2 %, F.  $278-279^{\circ}\text{C}$ .

BEISPIEL 109-Amino-4-oxa-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 7, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-1-cyano-1-cyclohexen anstelle von Anthranilonitril, ergab die Titelverbindung, 8 %, F. 145°C.

BEISPIEL 11

9-Amino-2,3,7,8-tetrahydro-1H-cyclopenta[e]6H-pyrano-  
[2'3'-b]pyridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 7, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-1-cyano-1-cyclopenten anstelle von Anthranilonitril, ergab die Titelverbindung, 22 %, F. 164°C.

BEISPIEL 12

2,3-Dihydrothieno[3,2-b]chinolin-9-amin

Zu einer Lösung aus Tetrahydrothiophen-3-on (1,1 g, 11 mMol) in Methylenchlorid (10 ml) wurde unter Rühren bei -78°C eine 1 m Lösung aus Titan(IV)chlorid in Methylenchlorid (11 ml) zugesetzt. Dann wurde ein Gemisch aus Triethylamin (2,2 g, 22 mMol) und Anthranilonitril (1,2 g, 10,0 mMol) in Methylenchlorid (30 ml) über eine Dauer von 5 min zum Reaktionsgemisch zugefügt. Das Reaktionsgemisch konnte sich dann langsam auf Raumtemperatur erwärmen und wurde 2 h gerührt. Dann wurden Tetrahydrothiophen-3-on (1 ml) und Titan(IV)chlorid (1,0 ml) zum Reaktionsgemisch zugefügt, und die Mischung wurde 16 h bei 25°C gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit 12 %igem wässrigem NaOH (100 ml) abgeschreckt und anschließend mit zusätzlichem Methylenchlorid (300 ml) heftig gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann durch Diatomeenerde (Celite<sup>®</sup>) filtriert, und die organische Phase wurde abgetrennt. Die organischen Lösungsmittel wurden unter Vakuum entfernt und hinterließen einen Rückstand, der auf eine Blitz-Chromatographie-Säule gebracht wurde. Die Elution mit 5 % Methanol in Methylenchlorid, enthaltend 1 % Triethylamin, ergab die Titelverbindung (1,3 g, 64 %), die aus Chloroform kristallisiert wurde; 560 mg, 32 %, F. 208-210°C.

BEISPIEL 13

9-Amino-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1,4-methanoacridin

Zu einer Lösung aus Norcamper (0,9 g, 8,2 mMol) in Methylenchlorid (8,0 ml) wurde unter Rühren bei  $-20^{\circ}\text{C}$  ein Gemisch aus Triethylamin (1,7 g, 16,4 mMol) und 2-Amino-1-cyano-1-cyclohexen (1,0 g, 8,2 mMol) in Methylenchlorid (24 ml) zugesetzt, und das erhaltene Gemisch wurde 15 h bei  $25^{\circ}\text{C}$  gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 12-%igem wässrigen NaOH (60 ml) abgeschreckt und mit Methylenchlorid (60 ml) heftig gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann durch einen  $\sim 5$  cm Pfropf aus Diatomeenerde (Celite<sup>®</sup>) filtriert. Die organische Phase wurde abgetrennt mit Wasser (2 x 50 ml) gewaschen und dann getrocknet (wasserfreies  $\text{MgSO}_4$ ). Das Methylenchlorid wurde dann unter vermindertem Druck entfernt und hinterließ ein Öl, das mit Pentan verrieben wurde und die Titelverbindung als weißlichen Feststoff ergab; 225 mg, 13 %, F.  $131-133^{\circ}\text{C}$ .

#### BEISPIEL 14

##### 9-Amino-6-aza-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Titan(IV)chlorid (1,5 ml) wurde unter Rühren zu einer Lösung aus 3-Amino-4-cyano-pyridin (500 mg, 4,2 mMol) und Cyclohexanon (0,5 ml) in 1,2-Dichlorethan (15 ml) zugefügt. Dann wurde das Reaktionsgemisch 12 h auf  $90^{\circ}\text{C}$  gehalten. Danach wurden Cyclohexanon (2,0 ml) und 1,2-Dichlorethan (5,0 ml) zum Reaktionsgemisch zugefügt, und es wurde weitere 12 h erhitzt. Dann wurden weiteres Cyclohexanon (2,0 ml) und Titan-tetrachlorid (1,2 ml) zugefügt, und das Reaktionsgemisch wurde 6 h auf  $90^{\circ}\text{C}$  gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde dann abgekühlt und mit 5-%igem wässrigem NaOH (250 ml) abgeschreckt und mit Methylenchlorid (200 ml, 25 min) heftig gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch wie in Beispiel 8 behandelt und ergab die Titelverbindung (170 mg, 95 % rein, 20 %) nach Blitz-Chromatographie an Siliciumdioxidgel (Eluens: 95:5:1 Methylenchlorid:Methanol:Ammoniumhydroxid). Dieses Material wurde durch Chromatographie weiter gereinigt und ergab die Titelverbindung, 75 mg, F.  $180-181^{\circ}\text{C}$ .

#### BEISPIEL 15

##### 9-Amino-5-aza-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 14, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-3-cyano-pyridin anstelle von 3-Amino-4-cyano-pyridin,

ergab die Titelverbindung, 38 %, F. 225-228°C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz, δ): 4H,

bs, 1,86 ppm; 2H, bt, 2,5 ppm; 2H, bt, 2,97 ppm; 2H,

vbs, 3,0-3,3 ppm; 1H, dd, 7,2 ppm (J = 8,0, 4,0 Hz);

1H, dd, 8,15 ppm (J = 8,0, 1-2 Hz); 1H, dd, 8,77 ppm (J = 4,0, 1-2 Hz).

#### BEISPIEL 16

##### 9-Amino-4,5-oxaza-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Zu einer Lösung aus 2-Amino-3-cyano-pyridin (360 mg, 3,0 mMol) und δ-Valerolacton (360 mg, 3,6 mMol) in 1,2-Dichlorethan (7,0 ml) wurde unter Rühren Titan(IV)chlorid (0,9 ml) zugefügt, und dann wurde das Reaktionsgemisch 18 h auf 90°C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 15-%igem wässrigen NaOH (200 ml) abgeschreckt und mit Methylenchlorid (200 ml, 25 min) heftig gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch wie in Beispiel 15 aufgearbeitet und ergab die Titelverbindung, 8 %, F. 269-270°C u.Zers.

#### BEISPIEL 17

##### 9-Amino-4,6-oxaza-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 16, jedoch unter Verwendung von 3-Amino-4-cyano-pyridin anstelle von 2-Amino-3-cyano-pyridin, ergab die Titelverbindung, 16 %, F. 237-238°C.

#### BEISPIEL 18

##### 9-Amino-5-aza-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanoacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 16, jedoch unter Verwendung von Norkampfer anstelle von δ-Valerolacton, ergab die Titelverbindung, 29 %, F. 243-244°C.

#### BEISPIEL 19

##### 9-Amino-6-aza-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-methanoacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 16, jedoch unter Verwendung von Norkampfer anstelle von δ-Valerolacton und von 3-Amino-4-cyano-pyridin anstelle von 2-Amino-3-cyano-pyridin, ergab die Titelverbindung, 16 %, F. 236-237°C.

BEISPIEL 20

9-Cyclohexylmethylamino-8-fluor-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin  
Ein Gemisch aus Natriumhydrid (60 % Öl, 110 mg, 2,75 mMol),  
der Titelverbindung von Beispiel 6 (600 mg, 2,75 mMol), Cyclo-  
hexylmethylbromid (487 mg, 2,75 mMol) und Dimethylformamid  
(3,0 ml) wurde unter Rühren 12 h auf 25°C und dann 12 h auf  
65°C erwärmt. Danach wurde das Reaktionsgemisch durch Eingießen  
in Wasser (45 ml) abgeschreckt, und das erhaltene Gemisch wurde  
dann mit Ethylacetat (3 x 35 ml) extrahiert. Die vereinigte,  
organische Schicht wurde mit Wasser (2 x 40 ml) gewaschen und  
getrocknet (wasserfreies MgSO<sub>4</sub>). Das Ethylacetat wurde unter  
Vakuum entfernt und ergab einen Rückstand, der auf eine mit  
Siliciumdioxidgel gepackte Blitz-Chromatographie-Säule gebracht  
wurde. Die Elution mit Ethylacetat ergab ein Öl, das sich beim  
Stehen verfestigte. Zerreiben dieses Feststoffes mit Pentan ergab  
die Titelverbindung (110 mg, 13 %) als bräunlichen, kristallinen  
Feststoff, F. 100°C.

BEISPIEL 21

9-Cyclohexylethylamino-8-fluor-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin  
Die Arbeitsweise von Beispiel 20, jedoch unter Verwendung von  
Cyclohexylethylbromid anstelle von Cyclohexylmethylbromid,  
ergab die Titelverbindung (34 %). <sup>1</sup>H-NMR

(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, δ): 2H, m, 0,8-1,02 ppm; 4H, m,  
1,02-1,4 ppm; 2H, m, 1,44-1,56 ppm; 5H, bd, 1,56-1,8  
ppm; 2H, q, 1,92-2,04 ppm (J = 6,0 Hz); 2H, t, 2,8 ppm  
(J = 6 Hz); 2H, bt, 3,33 ppm; 2H, t, 4,36 ppm (J = 6  
Hz); 1H, bd, 5,6 ppm (J = 20 Hz); 1H, dd, 6,38 ppm (J =  
14,0, 7,5 Hz); 1H, dd, 7,24-7,38 ppm; 1H, d, 7,48 ppm  
(J = 8,2 Hz).

BEISPIEL 22

9-Benzylamino-8-fluor-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin  
Die Arbeitsweise von Beispiel 20, jedoch unter Verwendung von  
Benzylbromid anstelle von Cyclohexylmethylbromid, ergab die  
Titelverbindung, 38 %, F. 134-135°C.

BEISPIEL 23

9-Phenethylamino-8-fluor-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 20, jedoch unter Verwendung von (2-Bromethyl)benzol anstelle von Cyclohexylmethylbromid, ergab die Titelverbindung, 20 %, F. 125-126°C.

BEISPIEL 24

9-Phenpropylamino-8-fluor-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 20, jedoch unter Verwendung von 1-Brom-3-phenylpropan anstelle von Cyclohexylmethylbromid, ergab die Titelverbindung (53 %, Öl). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$ ): 4H, m, 1,82-2,02 ppm; 4H, m, 2,62-2,78 ppm; 2H, bs, 2,34 ppm; 2H, t, 4,35 ppm (J = 6,0 Hz); 1H, bd, 5,7 ppm (J = 20 Hz); 1H, dd, 6,86 ppm (J = 14, 7,5 Hz); 6H, m, 7,04-7,4 ppm; 1H, d, 7,51 ppm (J = 8,2 Hz).

Beispiel 25

9-(3,3-Diphenylpropylamino)-8-fluor-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 20, jedoch unter Verwendung von 1-Brom-3,3-diphenylpropan anstelle von Cyclohexylmethylbromid, ergab die Titelverbindung, 32 %, F. 134-135°C.

BEISPIEL 26

9-Amino-4-thia-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 7, jedoch unter Verwendung von  $\delta$ -Thiovalerolacton anstelle von  $\delta$ -Valerolacton, ergab die Titelverbindung, 4 %, F. 190°C.

BEISPIEL 27

9-Amino-3-methyl-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 7, jedoch unter Verwendung von 6-Methyl-tetrahydropyran-2-on anstelle von  $\delta$ -Valerolacton, ergab die Titelverbindung, 23 %, F. 202-203°C.

BEISPIEL 28

9-Amino-3-methyl-8-fluor-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 7, jedoch unter Verwendung von

6-Methyl-tetrahydropyran-2-on anstelle von  $\delta$ -Valerolacton und von 2-Amino-6-fluorbenzonnitril anstelle von Anthranilonitril, ergab die Titelverbindung, 13 %, F. 217-218°C.

BEISPIEL 29

9-Amino-8-fluor-2-thia-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 7, jedoch unter Verwendung von Tetrahydrothiopyran-4-on anstelle von  $\delta$ -Valerolacton und von 2-Amino-6-fluorbenzonnitril anstelle von Anthranilonitril, ergab die Titelverbindung, 19 %, F. 175-176°C.

BEISPIEL 30

9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-1,4-ethanoacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 1, jedoch unter Verwendung von Bicyclo[2.2.2]octan-2-on anstelle von Norkampfer, ergab die Titelverbindung, 20 %, F. 197-199°C.

BEISPIEL 31

2,3-Dihydrofuro[2,3-b]chinolin-4-amin

Die Arbeitsweise von Beispiel 7, jedoch unter Verwendung von  $\gamma$ -Butyrolacton anstelle von  $\delta$ -Valerolacton, ergab die Titelverbindung, F. 300°C u.Zers.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ): 2H, t, 3,17 ppm ( $J = 8$  Hz); 2H, bs, 4,6 ppm; 2H, t, 4,69 ppm ( $J = 8$  Hz); 1H, t, 7,28 ppm ( $J = 8$  Hz); 1H, t, 7,53 ppm ( $J = 8$  Hz); 1H, d, 7,62 ppm ( $J = 8$  Hz); 1H, d, 7,77 ppm ( $J = 8$  Hz).

BEISPIEL 32

6H-[1/Benzopyrano[4,3-b]chinolin-7-amin

Die Arbeitsweise von Beispiel 7, jedoch unter Verwendung von 4-Chromanon anstelle von  $\delta$ -Valerolacton, ergab die Titelverbindung, 3 %, F. 275°C u.Zers.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO, 300 MHz,  $\delta$ ): 2H, s, 5,3 ppm; 1H, d, 6,97 ppm ( $J = 8,2$  Hz); 1H, t, 7,08 ppm ( $J = 7,0$  Hz); 2H, m, 7,15-7,4 ppm; 1H, t, 7,57 ppm ( $J = 7,0$  Hz); 1H, d, 7,78 ppm ( $J = 7,0$  Hz); 1H, d, 8,16 ppm ( $J = 8,0$  Hz); 1H, dd, 8,24 ppm ( $J = 7,0, 2,0$  Hz).

BEISPIEL 33

6H-(1/Benzothiopyrano(4,3-b)chinolin-7-amin

Die Arbeitsweise von Beispiel 7, jedoch unter Verwendung von Thiochroman-4-on anstelle von  $\delta$ -Valerolacton, ergab die Titelverbindung, 13 %, F. 211-212°C.

BEISPIEL 34

9-Methylamino-8-fluor-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 20, jedoch unter Verwendung von Jodmethan anstelle von Cyclohexylmethylbromid, ergab die Titelverbindung (für das HCl Salz: F. 240°C.) <sup>1</sup>H-NMR

(DMSO, 300 MHz,  $\delta$ ): 2H, m, 2,0 ppm; 2H, t, 2,95 ppm (J = 6,5 Hz); 3H, bd, 3,3 ppm; 2H, t, 4,53 ppm (J = 6,5 Hz); 1H, dd, 7,34 ppm (J = 8, 14 Hz); 1H, dd, 7,44 ppm (J = 8,0 Hz); 1H, m, 7,7-7,8 ppm; 1H, bm, 7,94-8,06 ppm.

BEISPIEL 35

2,3-Dihydro-8-fluorthieno(3,2-b)chinolin-9-amin (Verbindung A)  
und

1,3-Dihydro-8-fluor-thieno(3,4-b)chinolin-9-amin (Verbindung B)

Die Arbeitsweise von Beispiel 12, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-6-fluorbenzonnitril anstelle von Anthranilonitril, ergab ein 1:1-Gemisch der beiden Titelverbindungen.

Verbindung A: F. 137°C.

Verbindung B: F. 198°C u.zers. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$ ): 2H, s, 4,09 ppm; 2H, s, 4,38 ppm; 2H, bs, 5,3 ppm; 1H, dd, 7,0 ppm (J = 7,3, 14,5 Hz); 1H, dd, 7,47 ppm (J = 7,3, 10,5 Hz); 1H, d, 7,68 ppm (J = 10,5 Hz).

BEISPIEL 36

9-Amino-1,2-dihydroacridin-4(3H)-on

Die Arbeitsweise von Beispiel 1, jedoch unter Verwendung von 1,2-Cyclohexandion anstelle von Norkampfer, ergab die Titelverbindung, 11 %, F. 240°C. u.zers.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz,  $\delta$ ): 2H; quin, 2,31 ppm; 4H, mt, 2,8-2,95 ppm; 2H, bs, 4,95 ppm; 1H, t, 7,29 ppm (J = 8,5 Hz); 1H, t, 7,64 ppm (J = 8,5 Hz); 1H, d, 7,74 ppm (J = 8,5 Hz); 1H, d, 8,2 ppm (J = 8,51 Hz).

BEISPIEL 378-Fluor-9-amino-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Zu einer Lösung aus Cyclohexanon (1,0 g, 10,0 mMol) in Methylenchlorid (10 ml) wurde unter Rühren bei  $-20^{\circ}\text{C}$  eine 1 m Lösung aus Titan(IV)chlorid in Methylenchlorid (20 ml) zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde gelb, und dazu wurde ein Gemisch aus Triethylamin (2,0 g, 20 mMol) und 2-Amino-6-fluor-benzonitril (1,36 g, 10,0 mMol) in Methylenchlorid (30 ml) zugefügt. Das Reaktionsgemisch nahm sofort eine dunkle Farbe an und konnte sich auf Raumtemperatur (etwa  $25^{\circ}\text{C}$ ) erwärmen und wurde weitere 15 h gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit 12-%igem wässrigem NaOH (100 ml) und Methylenchlorid (100 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde dann durch einen  $\sim 5$  cm Diatomeenerde-Pfropf (Celite <sup>®</sup>) filtriert, der mit Methylenchlorid (50 ml) und Wasser (100 ml) gewaschen wurde. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser (1 x 30 ml) gewaschen und getrocknet (wasserfreies  $\text{MgSO}_4$ ). Das Methylenchlorid wurde unter Vakuum entfernt und hinterließ ein Öl, das mit Ether verrieben wurde und die Titelverbindung als weißen Feststoff ergab, 218 mg, 10 %, F.  $175^{\circ}\text{C}$ .

BEISPIEL 389-Amino-8-methyl-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 37, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-6-methylbenzonitril anstelle von 2-Amino-6-fluorbenzonitril, ergab die Titelverbindung, 11 %, F.  $143-145^{\circ}\text{C}$ .

BEISPIEL 399-Amino-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 37, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-6-chlorbenzonitril anstelle von 2-Amino-6-fluorbenzonitril, ergab die Titelverbindung, 23 %, F.  $144-145^{\circ}\text{C}$ .

BEISPIEL 404-Amino-5-fluor-2,3-pentamethylenchinolin

Die Arbeitsweise von Beispiel 37, jedoch unter Verwendung von Cycloheptanon anstelle von Cyclohexanon, ergab die Titelverbindung, 22 %, F.  $203^{\circ}\text{C}$ .

BEISPIEL 414-Amino-5-chlor-2,3-pentamethylenchinolin

Die Arbeitsweise von Beispiel 37, jedoch unter Verwendung von Cycloheptanon anstelle von Cyclohexanon und von 2-Amino-6-chlorbenzonitril anstelle von 2-Amino-6-fluorbenzonitril, ergab die Titelverbindung, 11 %, F. 194-195°C.

BEISPIEL 424-Amino-5-fluor-2,3-trimethylenchinolin

Die Arbeitsweise von Beispiel 37, jedoch unter Verwendung von Cyclopentanon anstelle von Cyclohexanon, ergab die Titelverbindung, 6 %, F. 179-181°C.

BEISPIEL 439-Amino-8-chlor-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 7, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-6-chlorbenzonitril anstelle von Anthranilonitril, ergab die Titelverbindung, 15 %, F. 205°C.

BEISPIEL 449-Amino-8-methyl-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 7, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-6-methylbenzonitril anstelle von Anthranilonitril, ergab die Titelverbindung, 20 %, F. 177-179°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz,  $\delta$ ): 1H, d, 7,56 ppm ( $J = 7$  Hz); 1H, t, 7,31 ppm ( $J = 7$  Hz); 1H, d, 6,95 ppm ( $J = 7$  Hz); 2H, bs, 4,93 ppm; 2H, t, 4,29 ppm ( $J = 6$  Hz); 3H, s, 2,89 ppm; 2H, t, 2,52 ppm ( $J = 6$  Hz); 2H, m, 2,08-2,11 ppm.

BEISPIEL 459-Amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 37, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-6-methoxybenzonitril anstelle von 2-Amino-6-fluorbenzonitril, ergab die Titelverbindung, 14 %, F. 187-188°C.

BEISPIEL 469-Amino-8-methoxy-4-oxa-1,2,3,4-tetrahydroacridin

Die Arbeitsweise von Beispiel 7, jedoch unter Verwendung von 2-Amino-6-methoxybenzonnitril anstelle von Anthranilonitril, ergab die Titelverbindung, 11 %, F. 205-207°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz  $\delta$ ): 2H, m, 7,33 ppm; 1H, dd, 6,57 ppm ( $J = 3, 6$  Hz); 2H, bs, 5,92 ppm; 2H, t, 4,29 ppm ( $J = 2, 6$  Hz); 3H, s, 3,95 ppm; 2H, t, 2,5 ppm ( $J = 2, 6$  Hz); 2H, m, 2,13-2,07 ppm.

#### BEISPIEL 47

Die Fähigkeit der Titelverbindungen von Beispiel 1 bis 16, 18, 26 bis 29 und 35 bis 46 zum Inhibieren der Acetylcholinesterase des Gehirns wurde nach der spektrophotometrischen Methode von G.L. Ellman et al (Biochemical Pharmacology, 7, 88 (1961)) bestimmt. Alle Verbindungen hatten (molare)  $\text{IC}_{50}$  Werte zwischen 5  $\mu\text{M}$  und 0,1  $\mu\text{M}$ .