



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 05 685 T2 2004.08.12**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 200 447 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 05 685.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/19532**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 948 738.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/009142**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.07.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **08.02.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.05.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **01.10.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **12.08.2004**

(51) Int Cl.7: **C07D 498/06**

A61K 31/5383, A61P 25/24, A61P 25/18

(30) Unionspriorität:

146013 P 28.07.1999 US

(73) Patentinhaber:

Pharmacia & Upjohn Co., Kalamazoo, Mich., US

(74) Vertreter:

Henkel, Feiler & Hänzel, 81675 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

TENBRINK, E., Ruth, Kalamazoo, US

(54) Bezeichnung: **OXAZINOCARBAZOLE ZUR BEHANDLUNG VON CNS-ERKRANKUNGEN**

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

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

Beschreibung

GEBIET DER ERFINDUNG

[0001] Durch die vorliegende Erfindung erfolgt die Bereitstellung von Oxazinocarbazolderivaten mit einer ringverbindenden Position 8 (C-8) und Position 9 (N-9) und insbesondere die Bereitstellung von Verbindungen der Formel (I), die im folgenden beschrieben sind. Diese Verbindungen sind 5-HT-Liganden und zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen eine Modulation der 5-HT-Aktivität gewünscht wird, geeignet.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Viele Erkrankungen des Zentralnervensystems werden durch die adrenergen, dopaminergen und serotonergen Neurotransmittersysteme beeinflusst. Beispielsweise ist Serotonin an einer Zahl von Erkrankungen und Störungen, die vom Zentralnervensystem ausgehen, beteiligt. Diese umfassen Erkrankungen und Störungen, die mit dem Schlaf, der Nahrungsaufnahme, der Schmerzempfindung, der Regelung der Körpertemperatur, der Regelung des Blutdrucks, Depression, Angstzuständen, Schizophrenie und anderen körperlichen Zuständen verbunden sind. R. W. Fuller, *Biology of Serotonergic Transmission*, 221 (1982); D. J. Boullin, *Serotonin in Mental Abnormalities 1*: 316 (1978); J. Barchas et al., *Serotonin and Behavior* (1973). Serotonin spielt auch eine wichtige Rolle in peripheren Systemen, wie dem Magen-Darm-System, wo es erwiesenermaßen eine Vielzahl kontraktiler, sekretorischer und elektrophysiologischer Wirkungen vermittelt.

[0003] Infolge der breiten Verteilung von Serotonin im Körper besteht ein starkes Interesse an Arzneimitteln, die serotonerge Systeme beeinflussen. Insbesondere sind rezeptorspezifische Agonisten und Antagonisten von Interesse zur Behandlung eines breiten Bereichs von Erkrankungen, die Angstzustände, Depression, Hypertonie, Migräne, Fettsucht, Zwangsstörungen, Schizophrenie, Autismus, neurodegenerative Erkrankungen (beispielsweise Alzheimer-Krankheit, Parkinsonismus und Chorea Huntington) und durch eine Chemotherapie induziertes Erbrechen umfassen. M. D. Gershorn et al., *The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine*, 246 (1989); P. R. Saxena et al., *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 15: Supplement 7 (1990).

[0004] Die Hauptklassen der Serotoninrezeptoren (5-HT₁₋₇) enthalten 14–18 getrennte Rezeptoren, die formal klassifiziert wurden. Siehe Glennon et al., *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 1990, 14, 35; und D. Hoyer et al., *Pharmacol. Rev.* 1994, 46, 157–203. Vor kurzem entdeckte Informationen im Hinblick auf die Identität des Subtyps, die Verteilung, die Struktur und die Funktion legen nahe, dass es möglich ist, neue subtypspezifische Mittel mit verbesserten therapeutischen Profilen (beispielsweise geringeren Nebenwirkungen) zu identifizieren.

[0005] Beispielsweise wurde der 5-HT₆-Rezeptor 1993 identifiziert (Monsma et al., *Mol. Pharmacol.* 1993, 43, 320–327 und M. Ruat et al., *Biochem. Biophys. Res. Com.*, 1993, 193, 269–276). Mehrere Antidepressiva und atypische Antipsychotika binden mit hoher Affinität an den 5-HT₆-Rezeptor und diese Bindung kann ein Faktor in deren Aktivitätsprofil sein (Roth et al., *J. Pharm. Exp. Therapeut.* 1994, 268, 1403–1410; Sleight et al., *Exp. Opin. Ther. Patents* 1998, 8, 1217–1224; Bourson et al., *Brit. J. Pharm.* 1998, 125, 1562–1566; Boess et al., *Mol. Pharmacol.* 1998, 54, 577–583; Sleight et al., *Brit. J. Pharmacol.* 1998, 124, 556–562). Ferner wurde der 5-HT₆-Rezeptor mit allgemeinen Stress- und Angstzuständen verbunden (Yoshiaka et al., *Life Sciences* 1998, 17/18, 1473–1477). Diese Untersuchungen und Beobachtungen legen zusammen nahe, dass Verbindungen, die antagonistisch auf den 5-HT₆-Rezeptor wirken, bei der Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems verwendbar sind.

[0006] Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind 5-HT-Liganden (beispielsweise rezeptorspezifische Agonisten oder Antagonisten). Sie sind daher zur Behandlung von Erkrankungen, bei denen eine Modulation der 5-HT-Aktivität gewünscht wird, verwendbar. Insbesondere sind die Verbindungen der vorliegenden Erfindung bei der Behandlung von Psychose, Paraphrenie, psychotischer Depression, Manie, Schizophrenie, schizophrenen Störungen, Angstzuständen, Migränekopfschmerz, Arzneimittelmisbrauch, Zwangsstörungen, Persönlichkeitsstörungen, posttraumatischem Stresssyndrom, Alkoholismus, Panikattacken, obsessiven Zwangsstörungen und Schlafstörungen verwendbar. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind auch zur Behandlung psychotischer, affektiver, vegetativer und psychomotorischer Symptome von Schizophrenie und extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen anderer antipsychotischer Arzneimittel verwendbar. Diese letztere Wirkung macht es aufgrund einer Verminderung der Nebenwirkungen möglich, dass höhere Dosen der Antipsychotika verwendet werden können und daher eine größere antipsychotische Wirksamkeit erhalten werden kann. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind auch zur Modulation des Essverhaltens verwendbar und daher zur Behandlung von Übergewicht und der damit verbundenen Morbidität und Mortalität verwendbar.

OFFENBARTE INFORMATIONEN

[0007] Die internationale Veröffentlichung Nr. WO97/45427 offenbart Pyridocarbazolderivate mit einer hochselektiven Hemmwirkung auf cyclisches-GMP-Phosphodiesterase.

[0008] Die internationale Veröffentlichung Nr. WO95/11245 offenbart tetracyclische Indolderivate, die eine selektive antagonistische Wirkung gegenüber Darm-5-HT₃-Rezeptoren aufweisen und zur Prophylaxe oder Behandlung von Erkrankungen des Verdauungstrakts, wie Reizdarmsyndrom und Diarrhoe, verwendbar sind.

[0009] Die Zusammenfassungen von SU-256776-S, SU-252342-S und SU-255278-S offenbaren 1,2-Dihydropyrazincarbazole, die als Zwischenprodukte bei der Synthese biologisch aktiver Verbindungen verwendbar sind.

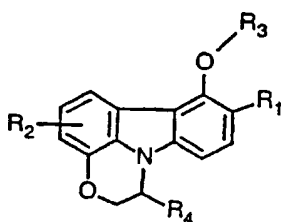
[0010] Die europäische Patentanmeldung EP 377238 offenbart Indolo[3.2-c]lactamderivate mit Ringbildung mit antagonistischer Aktivität auf 5-HT-Rezeptoren. Die Verbindungen können zur Behandlung von Erkrankungen des Magen-Darm-Systems, Erkrankungen des Zentralnervensystems, kardiovaskulären Erkrankungen, Erkrankungen des Atmungssystems und zur Linderung oder Prophylaxe von Entzugssymptomen, die durch Arzneimittelmisbrauch induziert sind, verwendet werden.

[0011] Die europäische Patentanmeldung EP 344015 offenbart tetracyclische Ketone, die bei der Behandlung von psychotischen Störungen, Angstzuständen, Übelkeit und Erbrechen verwendbar sind, bei denen ein Cyclohexanonringsystem an ein Indolsystem ankondensiert ist.

[0012] Die europäische Patentanmeldung EP 297651 offenbart tetracyclische Ketone, die als Antagonisten von Serotoninrezeptoren verwendbar sind, bei denen ein Cyclohexanonringsystem an ein Indolsystem gebunden ist.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0013] Durch die vorliegende Erfindung erfolgt die Bereitstellung einer Verbindung der Formel I



I

oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben, worin

R₁

- (a) H,
- (b) Halogen oder
- (c) C₁₋₆-Alkyl ist;

R₂

- (a) H,
- (b) Halogen,
- (c) -OH,
- (d) -CN,
- (e) -CF₃,
- (f) -O(C₁₋₆-Alkyl),
- (g) C₁₋₆-Alkyl,
- (h) C₃₋₆-Cycloalkyl,
- (i) -NR₅R₆,
- (k) -CONR₅R₆,
- (k) -SO₂NR₅R₆,
- (l) -COOR₇ oder
- (m) Phenyl, das optional substituiert ist mit Halogen, OH, O(C₁₋₄-Alkyl) oder C₁₋₆-Alkyl, ist;

R₃

- (a) -(CH₂)_m-NR₈R₉, worin die -(CH₂)_m-Kette mit einem oder zwei Resten von C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl

substituiert sein kann, ist;

R_4

- (a) Aryl oder
- (b) Heteroaryl ist,

wobei Aryl Phenyl oder Naphthyl, das optional mit einem oder mehreren Resten R_{10} substituiert ist, ist, wobei Heteroaryl ein Rest eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen Rings mit einem oder zwei Heteroatomen, die jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe von Sauerstoff, Schwefel und N(X), oder ein Rest eines 9- oder 10-gliedrigen orthokondensierten bicyclischen aromatischen Rings mit einem, zwei oder drei Heteroatomen, die jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe von Sauerstoff, Schwefel und N(X), ist, wobei X nicht vorhanden, H oder C_{1-4} -Alkyl ist,

wobei die Kohlenstoffatome von Heteroaryl mit einem oder mehreren Resten R_{10} substituiert sein können; wobei R_5 und R_6 unabhängig voneinander

- (a) H,
- (b) C_{1-6} -Alkyl oder
- (c) C_{3-6} -Cycloalkyl sind;

wobei R_7

- (a) H,
- (b) C_{1-6} -Alkyl oder
- (c) (C_{1-3} -Alkyl)phenyl, wobei Phenyl mit R_{10} substituiert sein kann, ist;

wobei R_8 und R_9 unabhängig voneinander

- (a) H,
- (b) C_{1-6} -Alkyl,
- (c) C_{3-6} -Cycloalkyl,
- (d) C_{2-4} -Alkyl, das substituiert ist mit -OH, -O (C_{1-4} -Alkyl), -O(C_{1-4} -Alkyl)- $NR_{11}R_{12}$ oder - CO_2R_5 ,
- (e) -CHO, mit dem Vorbehalt, dass nur einer der Reste R_8 und R_9 CHO und der andere Wasserstoff ist,
- (f) $-(CH_2)_m$ -Phenyl, wobei das Phenyl mit Halogen substituiert sein kann, sind oder
- (g) R_8 und R_9 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, wobei der heterocyclische Ring optional ein bis zwei zusätzliche Heteroatome, die ausgewählt sind aus der Gruppe von Sauerstoff, Schwefel und N(Y), aufweist und wobei die Kohlenstoffatome des heterocyclischen Rings optional mit einem oder zwei Resten R_{13} substituiert sind, wobei Y nicht vorhanden oder R_{14} ist;

wobei R_{10}

- (a) Halogen,
- (b) -OH,
- (c) -CN,
- (d) - CF_3 ,
- (e) -O(C_{1-6} -Alkyl),
- (f) C_{1-6} -Alkyl,
- (g) C_{3-6} -Cycloalkyl,
- (h) - NR_5R_6
- (i) - $CONR_5R_6$,
- (j) - $SO_2NR_5R_6$,
- (k) - $COOR_7$ oder
- (l) Phenyl, das optional substituiert ist mit Halogen, OH, O(C_{1-4} -Alkyl) oder C_{1-6} -Alkyl, ist;

wobei R_{11} und R_{12} unabhängig voneinander

- (c) H oder
- (d) C_{1-4} -Alkyl sind;

wobei R_{13}

- (a) C_{1-6} -Alkyl,
- (b) C_{3-6} -Cycloalkyl,
- (c) C_{2-4} -Alkyl, das substituiert ist mit -OH, -O(C_{1-4} -Alkyl), -O(C_{1-4} -Alkyl)-NR₁₀R₁₁ oder -CO₂R₅,
- (d) -OH oder
- (e) Oxo(=O) ist;

wobei R_{14}

- (a) H,
- (b) C_{1-6} -Alkyl,
- (c) C_{3-6} -Cycloalkyl,
- (d) C_{2-4} -Alkyl, das substituiert ist mit -OH, -O(C_{1-4} -Alkyl), -O(C_{1-4} -Alkyl)-NR₁₀R₁₁ oder -CO₂R₅,
- (e) -COOR₇,
- (f) -OH oder
- (g) Oxo(=O) ist;

und m 2, 3 oder 4 ist.

[0014] Durch die vorliegende Erfindung erfolgt ferner die Bereitstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben und einen pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst. In bevorzugten Ausführungsformen umfasst die Zusammensetzung vorzugsweise eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben.

[0015] Durch die vorliegende Erfindung erfolgt ferner die Bereitstellung eines Verfahrens zur Behandlung einer Erkrankung oder Störung bei einem Säugetier, an der ein 5-HT-Rezeptor beteiligt ist und bei der eine Modulation einer 5-HT-Funktion gewünscht wird, wobei das Verfahren das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben umfasst.

[0016] Durch die vorliegende Erfindung erfolgt ferner die Bereitstellung eines Verfahrens zur Behandlung einer Erkrankung oder Störung bei einem Säugetier, an der ein 5-HT₆-Rezeptor beteiligt ist und bei der eine Modulation einer 5-HT₆-Funktion gewünscht wird, wobei das Verfahren das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel III oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben umfasst.

[0017] Durch die vorliegende Erfindung erfolgt ferner die Bereitstellung eines Verfahrens zur Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen oder Störungen des Zentralnervensystems, das das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben an das Säugetier umfasst. Erkrankungen oder Störungen, gegenüber denen eine Verbindung der Formel I Wirksamkeit aufweisen kann, umfassen – ohne hierauf beschränkt zu sein – die folgenden: Fettsucht, Depression, Schizophrenie, eine schizophrenieähnliche Störung, schizoaffektive Störungen, Wahnstörungen, eine stressbezogene Erkrankung (beispielsweise allgemeine Angststörung), Panikstörungen, eine Phobie, obsessive Zwangsstörung, ein posttraumatisches Stresssyndrom, eine Immunschwäche, ein stressinduziertes Problem mit dem Harn-, Magen-Darm- oder kardiovaskulären System (beispielsweise Stressinkontinenz), neurodegenerative Störungen, Autismus, durch Chemotherapie induziertes Erbrechen, Hypertonie, Migränekopfschmerzen, Clusterkopfschmerzen, sexuelle Dysfunktion bei einem Säugetier (beispielsweise einem Menschen), eine Suchtstörung und ein Entzugssyndrom, eine Einstellungsstörung, eine altersbedingte Lern- und mentale Störung, Anorexia nervosa, Apathie, eine Aufmerksamkeitsdefizitstörung aufgrund des allgemeinen medizinischen Zustands, eine Aufmerksamkeitsdefizithyperaktivitätsstörung, Verhaltensstörungen (einschließlich Unruhe in Zuständen, die mit einer verringerten Wahrnehmung verbunden sind (beispielsweise Demenz, mentale Retardierung oder Delirium)), bipolare Störungen, Bulimia nervosa, chronisches Ermüdungssyndrom, Verhaltensstörungen, Cyclothymiestörungen, Dysthymiestörungen, Fibromyalgie und andere somatoforme Störungen, allgemeine Angststörungen, eine Inhalationsstörung, eine Intoxikationsstörung, Bewegungsstörungen (beispielsweise Chorea Huntington oder tardive Dyskinesie), eine Trotz(oppositional defiant)-Störung, periphere Neuropathie, eine posttraumatische Stressstörung, eine prämenstruelle nervöse Störung, eine psychotische Störung (Störungen kurzer und langer Dauer, eine psychotische Störung aufgrund eines medizinischen Zustands, eine psychotische Störung NOS), Stimmungsstörungen (eine schwere depressive oder bipolare Störung mit psychotischen Merkmalen), eine jahreszeitlich bedingte Gefühlsstörung, eine Schlafstörung, eine spezielle Entwicklungsstörung, eine Unruhestörung, das "selective serotonin reuptake inhibition (SSRI)"-Erschöpfungssyndrom oder eine Tick-Störung (beispielsweise das Tourette-Syndrom).

[0018] Durch die vorliegende Erfindung erfolgt ferner die Bereitstellung eines Verfahrens zur Behandlung von Angstzuständen, Depression oder mit Stress in Verbindung stehenden Störungen, das das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben an das Säugetier umfasst.

[0019] Durch die vorliegende Erfindung erfolgt ferner die Bereitstellung der Verwendung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prophylaxe von Erkrankungen oder Störungen des Zentralnervensystems.

[0020] Durch die vorliegende Erfindung erfolgt ferner die Bereitstellung eines Verfahrens zur Modulation der 5-HT-Rezeptorfunktion, das das Kontaktieren des Rezeptors (in vitro oder in vivo) mit einer zur Hemmung wirksamen Menge einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes derselben umfasst.

[0021] Durch die Erfindung erfolgt auch die Bereitstellung neuer Zwischenprodukte und Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0022] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung werden im allgemeinen gemäß dem IUPAC- oder CAS-Nomenklatorsystem bezeichnet. Einem Fachmann üblicher Erfahrung bekannte Abkürzungen können verwendet werden (beispielsweise "Ph" für Phenyl, "Me" für Methyl, "Et" für Ethyl, "h" für Stunde oder Stunden und "rt" für Raumtemperatur).

[0023] Der Kohlenstoffatomgehalt verschiedener kohlenwasserstoffhaltiger Einheiten wird durch ein Präfix, das die minimale und maximale Zahl der Kohlenstoffatome in der Einheit bezeichnet, angegeben, d. h. das Präfix C_{i-j} gibt eine Einheit mit der ganzen Zahl "i" bis einschließlich der ganzen Zahl "j" von Kohlenstoffatomen an. Daher bezeichnet beispielsweise C₁₋₇-Alkyl Alkyl mit einem bis einschließlich sieben Kohlenstoffatomen.

[0024] Im folgenden für Reste, Substituenten und Bereiche angegebene spezielle und bevorzugte Werte dienen lediglich der Erläuterung; sie schließen andere definierte Werte oder andere Werte innerhalb definierter Bereiche für die Reste und Substituenten nicht aus.

[0025] Die folgenden Definitionen werden, falls nicht anders angegeben, verwendet.

[0026] Halogen ist Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0027] Alkyl bezeichnet sowohl gerade als auch verzweigte Gruppen; doch umfasst die Angabe eines individuellen Rests, wie "Propyl" nur den geradkettigen Rest, wobei ein verzweigt-kettiges Isomer, wie "Isopropyl" speziell angegeben ist. Insbesondere kann C₁₋₇-Alkyl Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, Pentyl, 3-Pentyl oder Hexyl sein.

[0028] C₃₋₆-Cycloalkyl bezeichnet ein Cycloalkyl mit 3–6 Kohlenstoffatomen. Insbesondere kann C₃₋₆-Cycloalkyl Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl sein.

[0029] Aryl bezeichnet einen Phenyl- oder Naphthylrest. Optional ist Aryl substituiert mit einem oder mehreren Resten von Halogen, OH, CN, CF₃, O(C₁₋₆-Alkyl), C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, NR₅R₆, CONR₅R₆, SO₂NR₅R₆, COOR₇ oder Phenyl, das wiederum mit Halogen, OH, O(C₁₋₄-Alkyl) oder C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann.

[0030] Heteroaryl bezeichnet einen Rest aus einem 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen Ring mit einem oder zwei Heteroatomen, die jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe von Sauerstoff, Schwefel und N(X), oder einen Rest aus einem 9- oder 10-gliedrigen orthokondensierten bicyclischen aromatischen Ring mit einem, zwei oder drei Heteroatomen, die jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe von Sauerstoff, Schwefel und N(X); worin X nicht vorhanden ist oder H oder C₁₋₄-Alkyl bedeutet; worin die Kohlenstoffatome von Heteroaryl substituiert sein können mit einem oder mehreren Resten von Halogen, OH, CN, CF₃, O(C₁₋₆-Alkyl), C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, NR₅R₆, CONR₅R₆, SO₂NR₅R₆, COOR₇ oder Phenyl, das wiederum mit Halogen, OH, O(C₁₋₄-Alkyl) oder C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann. Insbesondere kann Heteroaryl Pyridyl, Thiophen, Benzothiophen, Benzofuran, Benzimidazol, Imidazol oder Thiazol sein.

[0031] Pharmazeutisch akzeptable Salze bezeichnen Säureadditionssalze, die zur Verabreichung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung verwendbar sind, und sie umfassen ein Hydrochlorid-, Hydrobromid-, Hydroiodid-, Sulfat-, Phosphat-, Acetat-, Propionat-, Lactat-, Mesylat-, Maleat-, Malat-, Succinat-, Tartrat-, Citronensäure-, 2-Hydroxyethylsulfonat-, Fumarat-, Methansulfonsäuresalz und dergleichen. Insbesondere können pharmazeutisch akzeptable Salze ein Maleat-, Methansulfonsäuresalz und dergleichen sein.

[0032] Ein Säugetier bezeichnet den Menschen und Tiere.

[0033] Ein spezieller Wert für R₁ umfasst H, Halogen oder C₁₋₆-Alkyl.

[0034] Ein spezieller Wert für R₁ umfasst H oder Chlor.

[0035] Ein spezieller Wert für R₂ umfasst H, Halogen, -OH, CN, CF₃, O(C₁₋₆-Alkyl), C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, NR₅R₆, CONR₅R₆, SO₂NR₅R₆, COOR₇ oder Phenyl, das wiederum mit Halogen, OH, O(C₁₋₄-Alkyl) oder C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann; worin R₅ und R₆ H, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₆-Cycloalkyl bedeuten; worin R₇ C₁₋₆-Alkyl oder (C₁₋₃-Alkyl)-phenyl, worin Phenyl mit R₂ substituiert sein kann, bedeutet.

[0036] Ein spezieller Wert für R₂ umfasst H, Halogen oder C₁₋₆-Alkyl.

- [0037] Ein spezieller Wert für R_2 umfasst H, Chlor, Fluor oder Methyl.
- [0038] Ein spezieller Wert für R_2 umfasst H oder Methyl.
- [0039] Ein spezieller Wert für R_3 umfasst $-(CH_2)_m-NR_8R_9$, worin die $-(CH_2)_m$ -Kette mit einem oder mehreren Resten von C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-6} -Cycloalkyl substituiert sein kann; worin R_8 und R_9 unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{2-4} -Alkyl, das mit OH, $-O(C_{1-4}$ -Alkyl), $-O(C_{1-4}$ -Alkyl)- $NR_{10}R_{11}$ oder $-CO_2R_5$ substituiert ist, $-CHO$ (wobei nur einer der Reste von R_8 und R_9 $-CHO$ und der andere Wasserstoff ist), $-(CH_2)_m$ -Phenyl, worin das Phenyl mit Halogen substituiert sein kann, bedeuten, oder R_8 und R_9 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen heterocyclischen Ring, wobei der heterocyclische Ring optional ein bis zwei weitere Heteroatome aufweist, die ausgewählt sind aus der Gruppe von Sauerstoff, Schwefel und N(Y), und worin die Kohlenstoffatome des heterocyclischen Rings optional mit einem oder zwei R_{13} substituiert sind, bilden; wobei Y nicht vorhanden ist oder R_{14} bedeutet; worin R_{10} und R_{11} unabhängig voneinander H oder C_{1-4} -Alkyl bedeuten; R_{13} C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{2-4} -Alkyl, das mit $-OH$, $-O(C_{1-4}$ -Alkyl), $-O(C_{1-4}$ -Alkyl)- $NR_{10}R_{11}$ oder $-CO_2R_5$ substituiert ist, $-OH$ oder Oxo(=O) bedeuten; R_{14} H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, C_{2-4} -Alkyl, das mit $-OH$, $-O(C_{1-4}$ -Alkyl), $-O(C_{1-4}$ -Alkyl)- $NR_{10}R_{11}$ oder $-CO_2R_5$ substituiert ist, $-COOR_7$, $-OH$ oder Oxo(=O) bedeutet.
- [0040] Ein spezieller Wert für R_3 umfasst $-(CH_2)_2-NR_8R_9$, worin R_8 und R_9 unabhängig voneinander H, C_{1-4} -Alkyl, C_{2-4} -Alkyl, das mit $-OH$ substituiert ist, $-CHO$ (wobei nur einer der Reste von R_8 und R_9 $-CHO$ und der andere Wasserstoff ist) bedeuten, oder R_8 und R_9 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, Piperidinyl, Pyrrolidinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Piperazinyl oder Azetidiny, wobei eines der Stickstoffatome am Piperazinylring mit H, C_{1-4} -Alkyl oder $-CO_2(C_{1-4}$ -Alkyl) substituiert ist, bedeuten.
- [0041] Ein spezieller Wert für R_3 umfasst $-(CH_2)_2-NR_8R_9$, worin R_8 und R_9 unabhängig voneinander H, Methyl, Ethyl, Ethanol, Isopropyl bedeuten oder R_8 und R_9 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, 1-Piperazinyl, 4-Methyl-1-piperazinyl, 4-tert.-Butyl-1-piperazincarboxylat, 4-Morpholinyl, 1-Piperidinyl, 1-Pyrrolidin oder $-CHO$, wobei nur einer der Reste von R_8 und R_9 $-CHO$ ist und der andere Wasserstoff ist, bedeuten.
- [0042] Ein spezieller Wert für R_4 umfasst Aryl, wobei Aryl wie im vorhergehenden definiert ist.
- [0043] Ein spezieller Wert für R_4 umfasst substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl.
- [0044] Ein spezieller Wert für R_4 umfasst Heteroaryl.
- [0045] Ein spezieller Wert für R_4 umfasst Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Triazinyl, Chinolinyl, Thiophenyl, Furanyl oder Pyrrolyl.
- [0046] Ein spezieller Wert für R_4 ist Phenyl.
- [0047] Beispiele für die vorliegende Erfindung umfassen:
- (S)-(+)-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin,
 - (R)-(-)-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin,
 - N,N-Diethyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin,
 - [(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin,
 - N-Isopropyl-N-{2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl}amin,
 - N-Ethyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin,
 - 2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethylformamid,
 - N-Methyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin,
 - 2-[(8-Chlor-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin,
 - 2-[(5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin,
 - N-Ethyl-2-[(5-methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin,
 - tert.-Butyl-4-{2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl}-1-piperazincarboxylat,
 - 1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-2-(1-piperazinyl)ethylether,
 - 2-(4-Methyl-1-piperazinyl)ethyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-ether,
 - 2-(4-Morpholinyl)ethyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-ether,
 - 1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-2-(1-piperidinyl)ethylether,
 - 2-[(2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl)amino]-1-ethanol,
 - N,N-Dimethyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin,
 - 2-[(5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin,
 - N,N-Diethyl-N-{4-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]butyl}amin,
 - N,N-Diethyl-N-{3-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]propyl}amin,
 - [(2-[(1R)-1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl]oxy)ethyl]amino]ethanol

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

[0048] Einem Fachmann ist klar, dass die Verbindungen gemäß der Erfindung ein chirales Zentrum enthalten, und deshalb in optisch aktiven oder racemischen Formen isoliert werden können. Einige Verbindungen können Polymorphismus zeigen. Es ist klar, dass die vorliegende Erfindung jede racemische, optisch aktive, polymor-

phe, tautomere oder stereoisomere Form einer Verbindung der Erfindung oder ein Gemisch derselben, die bzw. das die hier beschriebenen verwendbaren Eigenschaften besitzt, umfasst. Die Herstellung der optisch aktiven Formen (beispielsweise durch Auftrennen der racemischen Form durch Umkristallisationsverfahren, durch Synthese aus optisch aktiven Ausgangsmaterialien, durch chirale Synthese oder durch chromatographische Trennung (unter beispielsweise Verwendung einer chiralen stationären Phase)) und die Bestimmung der 5-HT₆-Aktivität unter Verwendung der hier beschriebenen Standardtests oder unter Verwendung anderer ähnlicher Tests, die einschlägig bekannt sind, ist einschlägig bekannt.

[0049] Die folgenden Reaktionsschemata beschreiben die Herstellung von Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung. Alle Ausgangsmaterialien sind im Handel erhältlich oder werden durch in diesen Reaktionsschemata beschriebene Verfahren oder Verfahren, die einem Fachmann üblicher Erfahrung auf dem Gebiet der organischen Chemie bekannt sind, hergestellt. Die in den Reaktionsschemata verwendeten Variablen sind wie im vorhergehenden und in den Ansprüchen definiert.

[0050] Das Reaktionsschema A offenbart mehrere Verfahren zur Herstellung von Benzoxazin 6. Nitrophenol 1 kann mit einem α -Halogenketon 2 unter Verwendung einer Base, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Natriumbicarbonat, Natriumhydrid oder Natriumhydroxid, in Lösemitteln, wie DMF, THF, Aceton, Dichlormethan oder Acetonitril, alkyliert werden, wobei der Nitroether 3 erhalten wird. Die Reduktion der Nitrogruppe von 3 mit Reduktionsmitteln, wie Wasserstoff und Palladium-auf-Kohle oder Zinn(II)-chlorid, oder anderen Reduktionsmitteln (s. beispielsweise J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 3. Auflage, John Wiley and Sons: New York: 1985) ergibt das Oxazinimin 5, das bei einer weiteren Behandlung mit Reduktionsmitteln, wie Wasserstoff und Palladium-auf-Kohle oder Natriumborhydrid, in Lösemitteln, wie Ethanol, Methanol und Wasser, das Benzoxazin 6 ergibt. Alternativ wird das Oxazinimin 5 aus dem Aminophenol 4 und dem α -Halogenketon 2 in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators und von Dichlormethan und wässrigem Kaliumcarbonat hergestellt (s. Sabitha und Rao, *Synthetic Communications* 1987, 17, 341).

[0051] Das Benzoxazin 6 enthält ein chirales Zentrum. Die individuellen Enantiomere können nach mehreren Verfahren erhalten werden. Ein Verfahren ist eine Chromatographie an einer chiralen stationären Phase zur Bildung der individuellen Enantiomere (s. *Chiral Separations by Liquid Chromatography*, S. Abuja, Hrsg., American Chemical Society, Washington, D. C.: 1991, und *Chiral Separations by HPLC: Application to Pharmaceutical Compounds*, A. M. Krstulovic, Hrsg., Ellis Norwood Limited, Chichester: 1989). Ein weiteres Verfahren zur Gewinnung der Enantiomere erfolgt über die Reduktion des Oxazinimins 5 mit chiralen Reduktionsmitteln, die entweder stöchiometrisch oder katalytisch verwendet werden. Ein Verfahren der Verwendung einer stöchiometrischen Menge eines chiralen Reduktionsmittels ist die Herstellung des Reduktionsmittels aus Natriumborhydrid und einer N-geschützten L- oder D-Aminosäure (s. Atarashi et al., *J. Heterocyclic Chem.* 1991, 28, 329 und Yamada et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1983, 265). Beispielsweise ergibt die Verwendung von CBZ-L-Prolin in dem nach diesen Literaturstellen hergestellten Reagens (+)-Benzoxazin 6 als das Hauptenantiomer. Ein weiteres Verfahren zur Herstellung von Benzoxazin 6 in chiraler Form erfolgt über die Verwendung eines chiralen Katalysators in Gegenwart eines Reduktionsmittels nach den Angaben von Noyori et al. (*J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 4916), Buchwald et al. (*J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 6784 und *Ang. Chem. Int. Ed. Engl.* 1998, 37, 1103) und anderen. Die Strukturen 6, 7, 8 und 9 sind entweder Racemate oder individuelle Enantiomere in Reaktionsschema A und den anschließenden Reaktionsschemata. Zur Erläuterung ist nur die racemische Form angegeben.

[0052] Als nächstes wird das Benzoxazin 6 in einem sauren Lösemittel, wie TFA, Essigsäure oder wässriger Schwefelsäure, gerührt. Ein Nitrit, wie Natriumnitrit, Isoamylnitrit, tert.-Butylnitrit oder n-Butylnitrit wird zugegeben, wobei das N-Nitrosoamin 7 erhalten wird. Das N-Nitrosoamin 7 wird mit Lithiumaluminiumhydrid in Ether oder THF reduziert, wobei das Hydrazin 8 erhalten wird, das mit Cyclohexan-1,3-dion unter Fischer-Indol-Bedingungen umgesetzt werden kann, wobei das Oxotetrahydrooxazinocarbazol 9 erhalten wird (s. R. J. Sundberg, *Indoles*, Academic Press: London; 1996, und D. L. Hughes, *Progress in the Fischer Indole Reaction: A Review*, *Org. Prep. Proceed. Int.* 1993, 25, 609–632). Wenn 9 racemisch ist, wird es in geeigneter Weise durch Chromatographie an einer mit einer chiralen stationären Phase gepackten Säule und unter Verwendung eines Elutionsmittels, wie Isopropanol/Hexan, in seine Enantiomere aufgetrennt (s. *Chiral Separations by Liquid Chromatography*, S. Abuja, Hrsg., American Chemical Society, Washington, D. C.: 1991, und *Chiral Separations by HPLC: Application to Pharmaceutical Compounds*, A. M. Krstulovic, Hrsg., Ellis Norwood Limited: Chichester: 1989).

[0053] Die Reaktionsschemata B, C und D zeigen nur das Racemat, doch gelten die angegebenen Verfahren ebenso für die individuellen Enantiomere.

[0054] In Reaktionsschema B kann das Phenol 12 aus der Struktur 9 in einer einzigen Stufe unter Verwendung von Raney-Nickel in Lösemitteln, wie Cumol, Mesitylen, 1,2,3-Trimethylbenzol, 1,2,4-Trimethylbenzol, Decalin und Diphenylether, bei Temperaturen zwischen 130 und 270°C hergestellt werden, wobei das Phenol 12 direkt erhalten wird. Ein zweites Verfahren ist das Erhitzen von 9 in 2-(Ethoxyethoxy)ethanol bei etwa 160–210°C in Gegenwart von Pd-auf-Kohle oder Darco oder einem Gemisch derselben (s. das europäische Patent EP 839806). Alternativ wird die Struktur 9 zunächst mit einem Kupfer(II)-halogenid, vorzugsweise CuCl₂

oder CuBr_2 , in entweder kristallwasserfreier oder einer Hydratform in Lösemitteln, wie Ethylenglykol, Ethylenglykol/ Dioxan, Ethylenglykol/THF, DMF, Acetonitril, Ethylacetat, Chloroform, Essigsäure oder Essigsäure/Wasser, bei Temperaturen zwischen 40°C und 120°C behandelt, wobei die Halogenketone 10 und 11 erhalten werden. Als Literaturstelle für diese Reaktion s. M. Matsumoto, Y. Ishida, N. Watanabe, *Heterocycles* 1985, 23, 165–170. Ein Gemisch von Mono- und Dihalogenketonen 10 bzw. 11 wird üblicherweise mit Halogenierungsreagenzien, wie den Kupferhalogeniden, erhalten. Die Halogenketone 10 und 11 können durch Chromatographie auf Silicagel getrennt und zu 12 und 13 weitergeführt werden, oder sie können als Gemisch zur nächsten Stufe weitergeführt und dort dann getrennt werden. Die Halogenketone 10 und 11 werden dann (getrennt oder zusammen) mit Lithiumchlorid oder Lithiumbromid (kristallwasserfreies LiCl oder LiBr sind bevorzugt, doch können Hydratformen ebenfalls verwendet werden) in Gegenwart von Lithiumcarbonat oder mit Kaliumcarbonat mit oder ohne die Zugabe von Lithiumhalogenidsalzen in einem Lösemittel, wie DMF, bei $100\text{--}270^\circ\text{C}$ behandelt, wobei die Phenole 12 und 13 erhalten werden. Alternativ kann 9 unter Verwendung eines Alkylierungsmittels, wie Methyljodid; in Gegenwart einer Base, wie NaH , KO-tert.-Bu oder LDA , in Lösemitteln, wie THF, bei einer Temperatur im Bereich von etwa -78°C bis Raumtemperatur alkyliert werden, wobei 10 erhalten wird, das unter Verwendung der für die direkte Umwandlung von 9 in 12 beschriebenen Verfahren in 12 umgewandelt werden kann.

[0055] Die Phenole 12 und 13 können mit verschiedenen Alkylierungsmitteln alkyliert werden, wobei die Oxazinoamine 16, 17, 19, 20 und 24 direkt oder nach mehreren Stufen erhalten werden. Welche Methode verwendet wird, hängt von der gewünschten Art des Amins und von der Verfügbarkeit der Alkylierungsmittel und Amine ab.

[0056] Wie in Reaktionsschema B angegeben, werden die Phenole 12 und 13 mit Dialkylaminoalkylchloriden in Gegenwart von Basen, wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder Natriumcarbonat in Lösemitteln, wie DMF, Acetonitril oder Aceton, bei Raumtemperatur bis 120°C unter Verwendung von einem Fachmann bekannten Verfahren alkyliert, wobei die Oxazinamine 16 und 17 erhalten werden. Alternativ werden die Phenole 12 und 13 mit Chlor- oder Bromalkylnitril in Gegenwart von Basen, wie Natriumhydrid, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat oder Natriumcarbonat, in Lösemitteln, wie DMF, Acetonitril oder Aceton, alkyliert, wobei die Nitrile 14 und 15 erhalten werden. Die Reduktion des Nitrils mit Boran in THF oder einem Boran-Methylsulfid-Komplex in THF bei Raumtemperatur bis 80°C ergibt die Oxazinoamine 16 und 17.

[0057] Das Reaktionsschema C offenbart ferner die Funktionalisierung des Oxazinoamins 16 (oder 17) nach mehreren Verfahren. Ein Verfahren ist die Acylierung mit Acylierungsmitteln, wie Ethylformiat, Essigsäureanhydrid u. dgl., wobei das Acyloxazinocarbazol 18 erhalten wird. Die Carbonylgruppe des Acyloxazinocarbazols 18 wird unter Verwendung von Reagenzien, wie Boran in THF oder einem Boran-Methylsulfid-Komplex in THF, bei Raumtemperatur bis 80°C zu einer Alkylgruppe reduziert, wobei das Alkylaminooxazinocarbazol 19 erhalten wird. Ein weiteres Verfahren ist die Reduktion unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid in Etherlösemitteln zur Durchführung der Reduktion von 18 zum Alkylaminooxazinocarbazol 19. Ein weiteres Verfahren zur Herstellung des Oxazinocarbazols 19 ist die reduktive Aminierung von 16 mit einer äquivalenten Menge eines Aldehyds oder Ketons in Gegenwart von Reduktionsmitteln, wie Natriumcyanoborhydrid oder Natriumtriacetyborhydrid, in Lösemitteln, wie Dichlormethan, Dichlorethan und THF, bei $0\text{--}80^\circ\text{C}$ oder Pd/C unter einer Wasserstoffatmosphäre in Lösemitteln, wie Methanol, Ethanol oder Ethylacetat, unter Bildung von 19. Ein drittes Verfahren ist die Alkylierung des Oxazinoamins 16 mit Alkylhalogeniden oder Mesylaten oder Tosylaten in Gegenwart einer Base in Lösemitteln, wie THF, Acetonitril, Dichlormethan, DMF u. dgl., unter Verwendung von einem Fachmann bekannten Verfahren unter Bildung von 19. In Reaktionsschema C ist Q Wasserstoff, Alkyl oder Aryl, Z Wasserstoff oder Alkyl, X Halogen oder Sulfonat.

[0058] Wenn das Dialkylaminooxazinocarbazol 20 gewünscht wird, wird ein zweites Äquivalent des gleichen oder eines unterschiedlichen Aldehyds oder Alkylierungsmittels unter den im vorhergehenden beschriebenen Bedingungen zu dem Alkylaminooxazinocarbazol 19 gegeben. Alternativ kann ein Überschuss des Alkylierungsmittels oder Aldehyds oder Ketons ausgehend von 16 verwendet werden, um 20 direkt zu erhalten.

[0059] Das Reaktionsschema D beschreibt zwei weitere Verfahren zur Herstellung der Mono- oder Dialkylaminooxazine 24. Das Phenol 12 (oder 13) wird mit Halogenalkylhalogeniden in Gegenwart von Basen, wie Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat und NaH , in Lösemitteln, wie DMF, Acetonitril, THF, Dichlormethan und Aceton, bei Raumtemperatur bis 120°C alkyliert, wobei das Oxazinhalogenid 21 erhalten wird. Das Halogenoxazin 21 wird dann mit einem Amin in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat, TEA, DIEA, in Lösemitteln, wie DMF, Acetonitril, THF, Dichlormethan oder Aceton, bei Raumtemperatur bis 120°C behandelt, wobei das Aminooxazin 24 erhalten wird. Ein weiterer Weg zu dem Aminooxazin 24 ist die Alkylierung des Phenols 12 mit Hydroxyalkylhalogenid unter Bildung des Oxazinalkohols 22. Die Alkoholgruppe wird mit Methansulfonylhalogenid oder Toluolsulfonylhalogenid in eine abspaltbare Gruppe umgewandelt, wobei das Oxazinsulfonat 23 erhalten wird. Die O-Sulfonatgruppe wird dann durch Amine ersetzt, wobei das Aminooxazin 24 erhalten wird.

[0060] Pharmazeutisch akzeptable Salze können unter Verwendung von einschlägig bekannten Standardverfahren, beispielsweise durch Mischen einer Verbindung der vorliegenden Erfindung mit einer geeigneten Säure, erhalten werden.

[0061] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können in geeigneter Weise in einer pharmazeutischen Zusammensetzung, die die Verbindung in Kombination mit einem geeigneten Streckmittel enthält, verabreicht werden. Diese pharmazeutischen Zusammensetzungen können nach einschlägig bekannten Verfahren und mit einschlägig bekannten Streckmitteln hergestellt werden. Ein allgemein anerkanntes Kompendium für derartige Verfahren und Bestandteile ist Remington's Pharmaceutical Sciences von E. W. Martin (Mark Publ. Co., 15. Auflage, 1975). Die Verbindungen und Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können parenteral (beispielsweise durch intravenöse, intraperitoneale oder intramuskuläre Injektion), topisch, oral oder rektal verabreicht werden.

[0062] Zur oralen therapeutischen Verabreichung kann die aktive Verbindung mit einem oder mehreren Streckmitteln kombiniert werden und in Form von einnehmbaren Tabletten, Lutschtabletten, Pastillen, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Sirupen, Waffeln u. dgl. verwendet werden. Derartige Zusammensetzungen und Zubereitungen sollten mindestens 0,1% der aktiven Verbindung enthalten. Der Prozentgehalt der Zusammensetzungen und Zubereitungen kann natürlich variiert werden und er kann in geeigneter Weise zwischen etwa 2 und etwa 60 Gew.-% einer gegebenen Einheitsdosisform liegen. Die Menge der aktiven Verbindung in derartigen therapeutisch verwendbaren Zusammensetzungen ist derart, dass eine effektive Dosishöhe erhalten wird.

[0063] Die Tabletten, Pastillen, Pillen, Kapseln u. dgl. können auch die folgenden Bestandteile enthalten: Bindemittel, wie Tragantgummi, Akaziengummi, Maisstärke oder Gelatine; Streckmittel, wie Calciumphosphat; ein den Zerfall förderndes Mittel, wie Maisstärke, Kartoffelstärke, Alginsäure u. dgl.; ein Gleitmittel, wie Magnesiumstearat; und ein Süßungsmittel, wie Saccharose, Fructose, Lactose oder Aspartam, oder ein Geschmacksstoff, wie Pfefferminze, Wintergrünöl oder Kirschgeschmack, können zugegeben werden. Wenn die Einheitsdosisform eine Kapsel ist, kann diese zusätzlich zu Materialien des obigen Typs einen flüssigen Träger, wie ein pflanzliches Öl oder Polyethylenglykol, enthalten. Verschiedene andere Materialien können als Überzüge oder zur sonstigen Modifikation der physischen Form der festen Einheitsdosisform vorhanden sein. Beispielsweise können Tabletten, Pillen und Kapseln mit Gelatine, Wachs, Schellack oder Zucker u. dgl. überzogen sein. Ein Sirup oder Elixier kann die aktive Verbindung, Saccharose oder Fructose als Süßungsmittel, Methyl- und Propylparabene als Konservierungsmittel, einen Farbstoff und Geschmacksstoff, wie Kirsch- oder Orangengeschmack, enthalten. Natürlich sollte jedes bei der Herstellung einer Einheitsdosisform verwendete Material pharmazeutisch akzeptabel und in den verwendeten Mengen im wesentlichen nicht-toxisch sein. Ferner kann die aktive Verbindung in Zubereitungen und Vorrichtungen mit verzögerter Freisetzung eingearbeitet werden.

[0064] Die Verbindungen oder Zusammensetzungen können auch intravenös oder intraperitoneal durch Infusion oder Injektion verabreicht werden. Lösungen der aktiven Verbindung oder von deren Salzen können in Wasser, das optional mit einem nicht-toxischen Netzmittel gemischt ist, hergestellt werden. Dispersionen können auch in Glycerin, flüssigen Polyethylenglykolen, Triacetin und Gemischen derselben und in Öl hergestellt werden. Unter üblichen Lagerungs- und Verwendungsbedingungen enthalten diese Zubereitungen ein Konservierungsmittel, um das Wachstum von Mikroorganismen zu verhindern.

[0065] Zur Injektion oder Infusion geeignete pharmazeutische Dosierungsformen können sterile wässrige Lösungen oder Dispersionen oder den Wirkstoff enthaltende sterile Pulver, die zur extemporären Zubereitung steriler injizierbarer oder infundierbarer Lösungen oder Dispersionen angepasst sind, die optional in Liposomen eingekapselt sind, umfassen. In allen Fällen sollte die letztendliche Dosierungsform steril, fluid und unter den Herstellungs- und Lagerungsbedingungen stabil sein. Der flüssige Träger oder das Vehikel kann ein Lösemittel oder flüssiges Dispersionsmedium sein, das beispielsweise Wasser, Ethanol, ein Polyol (beispielsweise Glycerin, Propylenglykol, flüssige Polyethylenglykole u. dgl.), pflanzliche Öle, nicht-toxische Glycerylester und geeignete Mischungen derselben umfasst, sein. Die geeignete Fluidität kann beispielsweise durch die Bildung von Liposomen, durch das Beibehalten der erforderlichen Teilchengröße im Falle von Dispersionen oder durch die Verwendung von Netzmitteln aufrechterhalten werden. Die Verhinderung der Wirkung von Mikroorganismen kann durch verschiedene antibakterielle und Antifungusmittel, beispielsweise Parabene, Chlorbutanol, Phenol, Sorbinsäure, Thimerosal u. dgl., beigebracht werden. In vielen Fällen werden vorzugsweise isotonsche Mittel, beispielsweise Zucker, Puffer oder Natriumchlorid, eingearbeitet. Eine verlängerte Absorption der injizierbaren Zusammensetzung kann durch die Verwendung von absorptionsverzögernden Mitteln, beispielsweise Aluminiummonostearat und Gelatine, in den Zusammensetzungen beigebracht werden.

[0066] Sterile injizierbare Lösungen können durch Einarbeiten der aktiven Verbindung in der erforderlichen Menge in dem entsprechenden Lösemittel mit verschiedenen der anderen im vorhergehenden aufgezählten Bestandteile nach Bedarf und eine anschließende Filtersterilisation hergestellt werden.

[0067] Im Falle steriler Pulver zur Herstellung steriler injizierbarer Lösungen sind die bevorzugten Herstellungsverfahren Vakuumtrocknungs- und Gefriertrocknungsverfahren, die ein Pulver aus dem Wirkstoff plus jedem zusätzlichen gewünschten Bestandteil, der in den im vorhergehenden sterilfiltrierten Lösungen vorhanden ist, ergeben.

[0068] Zur topischen Verabreichung können die vorliegenden Verbindungen in reiner Form, d. h. wenn sie Flüssigkeiten sind, appliziert werden. Es ist jedoch im allgemeinen günstig, sie auf die Haut als Zusammenset-

zungen oder Formulierungen in Kombination mit einem dermatologisch akzeptablen Träger, der ein Feststoff oder eine Flüssigkeit sein kann, zu verabreichen.

[0069] Verwendbare feste Träger umfassen feinzerteilte Feststoffe, wie Talkum, Ton, mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid, Aluminiumoxid und dergleichen. Verwendbare flüssige Träger umfassen Wasser, Alkohole oder Glykole oder Wasser-Alkohol/Glykol-Mischungen, in denen die vorliegenden Verbindungen in wirksamen Mengen, optional mit Hilfe von nicht-toxischen Netzmitteln gelöst oder dispergiert werden können. Hilfsstoffe, wie Duftstoffe und weitere antimikrobielle Mittel, können zur Optimierung der Eigenschaften für eine gegebene Verwendung zugegeben werden. Die entstandenen flüssigen Zusammensetzungen können von absorbierenden Pflastern, die zur Imprägnierung von Bandagen und anderen Auflagen verwendet werden, appliziert werden oder unter Verwendung von Pump- oder Aerosolsprühvorrichtungen auf die betroffene Fläche aufgesprüht werden. Dickungsmittel, wie synthetische Polymere, Fettsäuren, Fettsäuresalze und Ester, Fettalkohole, modifizierte Cellulose oder modifizierte Mineralmaterialien können ebenfalls mit flüssigen Trägern zur Bildung von verteilbaren Pasten, Gelen, Salben, Seifen u. dgl. zur direkten Applikation auf die Haut des Verwenders verwendet werden.

[0070] Verwendbare Dosierungen der Verbindungen der Formel I können durch Vergleichen ihrer In-vitro-Aktivität und In-vivo-Aktivität bei Tiermodellen bestimmt werden. Verfahren zur Extrapolation effektiver Dosierungen bei Mäusen und anderen Tieren auf Menschen sind einschlägig bekannt, siehe beispielsweise US-Patent Nr. 4 938 949.

[0071] Die Verbindung wird in geeigneter Weise in Einheitsdosisform verabreicht, die beispielsweise etwa 0,05 mg bis etwa 500 mg, zweckmäßigerweise etwa 0,1 mg bis etwa 250 mg, vorzugsweise etwa 1 mg bis etwa 150 mg des Wirkstoffs pro Einheitsdosisform enthält. Die gewünschte Dosis kann in geeigneter Weise in einer Einzeldosis oder als Teildosen, die in entsprechenden Intervallen, beispielsweise als zwei, drei, vier oder mehr Teildosen pro Tag gegeben werden, präsentiert werden. Die Teildosis selbst kann weiter, beispielsweise zu einer Zahl diskreter, nicht miteinander in Verbindung stehender Verabreichungen unterteilt werden.

[0072] Die Zusammensetzungen können in geeigneter Weise oral, sublingual, transdermal oder parenteral mit Dosismengen von etwa 0,01 bis etwa 150 mg/kg, zweckmäßigerweise etwa 0,1 bis etwa 50 mg/kg und vorzugsweise etwa 0,1 bis etwa 30 mg/kg des Körpergewichts des Säugetiers verabreicht werden.

[0073] Zur parenteralen Verabreichung werden die Verbindungen in wässriger Lösung in einer Konzentration von etwa 0,1 bis etwa 10%, vorzugsweise etwa 0,1 bis etwa 7% präsentiert. Die Lösung kann andere Bestandteile, wie Emulgatoren, Antioxidationsmittel oder Puffer, enthalten.

[0074] Der genaue Zeitplan zur Verabreichung der Verbindungen und Zusammensetzungen, die hier offenbart sind, hängt notwendigerweise von den Bedürfnissen des zu behandelnden einzelnen Objekts, der Art der Behandlung und natürlich dem Urteil des damit befassten Arztes ab.

[0075] Im allgemeinen sind die Verbindungen der Erfindung 5-HT-Liganden. Die Fähigkeit einer Verbindung gemäß der Erfindung zur Bindung oder Wirkung an einem 5-HT-Rezeptor oder zur Bindung oder zur selektiven Bindung oder Wirkung an einem spezifischen 5-HT-Rezeptorsubtyp kann unter Verwendung von einschlägig bekannten In-vitro- und In-vivo-Tests bestimmt werden. Der hier verwendete Ausdruck "bindet selektiv" bedeutet, dass eine Verbindung mindestens 2-fach, zweckmäßigerweise mindestens 10-fach und vorzugsweise mindestens 50-fach stärker an einen gegebenen 5-HT-Subtyp als an einen oder mehrere andere Subtypen bindet. Die bevorzugten Verbindungen der Erfindung binden selektiv an einen oder mehrere 5-HT-Rezeptorsubtypen.

[0076] Die Fähigkeit einer Verbindung gemäß der Erfindung der Wirkung als 5-HT-Rezeptoragonist oder -antagonist kann auch unter Verwendung von einschlägig bekannten In-vitro- und In-vivo-Tests bestimmt werden. Durch die Erfindung erfolgt die Bereitstellung von Verbindungen der Formel I, die entweder als Agonisten oder Antagonisten von einem oder mehreren 5-HT-Rezeptorsubtypen wirken.

5-HT₆-REZEPTORBINDUNGSTEST

Züchten der Zellen und Membranpräparation

[0077] Hela-Zellen, die den klonierten humanen 5-HT₆-Rezeptor enthielten, wurden vom Labor von Dr. David R. Sibley im National Institute of Health erworben (s. D. R. Sibley, J. Neurochemistry, 66, 47–56, 1996). Die Zellen wurden in nach Dulbecco modifiziertem Eagle-Medium mit hohem Glucosegehalt, das mit L-Glutamin, 0,5% Natriumpyruvat und 0,3 Penicillin-Streptomycin, 0,025% G-418 und 5% Rinderfetuserum von Gibco ergänzt war, gezüchtet und dann beim Zusammenfließen in kalter phosphatgepufferter Kochsalzlösung geerntet.

[0078] Die geernteten intakten Zellen wurden einmal in kalter phosphatgepufferter Kochsalzlösung gewaschen. Die Zellen wurden pelletiert und in 100 ml kaltem 50 mM Tris, 5 mM EDTA und 5 mM EGTA, pH-Wert 7,4, resuspendiert. Die Homogenisierung erfolgte mit einem Vir Tishear-Generator mit 4 Zyklen von 30 s jeweils mit der Einstellung 50. Die homogenisierten Zellen wurden mit 700 Umin⁻¹ (1000 × g) 10 min lang zentrifugiert und der Überstand wurde entfernt. Das Pellet wurde in 100 ml des obigen Puffers resuspendiert und in 2 Zyklen rehomogenisiert. Die rehomogenisierten Zellen wurden dann mit 700 Umin⁻¹ (1000 × g) 10 min lang

zentrifugiert und der Überstand wurde entfernt. Die vereinigten Überstände (200 ml) wurden mit $23\,000\text{ Umin}^{-1}$ ($80\,000 \times g$) 1 h lang in einem Beckman-Rotor (42,1 Ti) zentrifugiert. Das Membranpellet wurde in 50-8-ml-Testpuffer, der HEPES 20 mM, MgCl_2 10 mM, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, pH-Wert 7,4 enthielt, resuspendiert und in aliquoten Teilen auf -70°C eingefroren aufbewahrt.

5-HT₆-Rezeptorbindungstest

[0079] Der Radioligandenbindungstest verwendete [³H]-Lysergsäurediethylamid (LSD). Der Test wurde in 96-Vertiefungen-Probenplatten von Wallac durch Zugabe von 11 µl der Testprobe mit der entsprechenden Verdünnung (der Test verwendete 11 Reihenverdünnungen von Proben, die doppelt durchgeführt wurden), 11 µl des Radioliganden und 178 µl eines gewaschenen Gemischs von WGA-beschichteten SPA-Perlen und Membranen in Bindungspuffer durchgeführt. Die Platten wurden etwa 5 min lang geschüttelt und dann 1 h lang bei Raumtemperatur inkubiert. Die Platten wurden dann in Zählkassetten eingesetzt und in einem Szintillationszähler Wallac MicroBeta Trilux gezählt.

Bestimmung der Bindungskonstante (K_i)

[0080] Elf Reihenverdünnungen der Testverbindungen wurden auf Testplatten unter Verwendung der PE/Cetus Pro/Pette-Pipettiervorrichtung verteilt. Diese Verdünnungen und das anschließende Radioliganden- und Perlen-Membran-Gemisch wurden wie im vorhergehenden beschrieben hergestellt. Die erhaltenen spezifisch gebundenen cpm wurden an ein Einstellenbindungsmodell unter Verwendung von GraphPad Prism Version 2.0 angepasst. Die geschätzten IC₅₀-Werte wurden unter Verwendung der Cheng-Prusoff-Gleichung (Y. C. Cheng et al., Biochem. Pharmacol. 22, 3099–108, 1973) in K_i-Werte umgewandelt. Die aus dem Test erhaltenen K_i-Werte sind in Tabelle 1 angegeben.

TABELLE 1
5-HT₆-Rezeptor-Bindungstestdaten

Beispiel Nr.	K _i (nM)
1	76
2	1,8
3	7,6
4	1,7
5	7,8
6	2,7
7	39
8	2
9	5,8
11	5,3
12	35
13	57
14	6,9
15	97
16	5
17	1,1
18	3,3
19	8
20	28
21	19
22	3

[0081] Die Verbindungen und ihre Herstellung gemäß der vorliegenden Erfindung sind in Verbindung mit den

folgenden Beispielen, die zur Erläuterung und nicht zur Beschränkung des Umfangs der Erfindung dienen sollen, besser verständlich.

BEISPIELE BEVORZUGTER AUSFÜHRUNGSFORMEN

Herstellungsbeispiel 1

3-Phenyl-2H-1,4-benzoxazin

[0082] Zu Kaliumcarbonat (72 g, 521 mmol) in Wasser (360 ml) und CH_2Cl_2 (400 ml) werden 2-Aminophenol (10,05 g, 92,1 mmol) und Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat (0,156 g, 0,46 mmol) gegeben. Unter kräftigem Rühren wird eine Lösung von 2-Bromacetophenon (18,33 g, 92,1 mmol) in CH_2Cl_2 (150 ml) tropfenweise über einen Zeitraum von 45 min zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht gerührt. Die Schichten werden getrennt und die organische Schicht wird dreimal mit Wasser (300 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Der entstandene Feststoff wird aus absolutem Ethanol (50 ml) umkristallisiert, wobei 11,78 g (61%) 3-Phenyl-2H-1,4-benzoxazin erhalten werden.

Fp 108–111°C.

IR (Drift) 1613, 1479, 1445, 1389, 1320, 1274, 1216, 1111, 1078, 1064, 937, 885, 754, 736, 689 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 5,08, 6,91, 7,01, 7,13, 7,47, 7,93.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}$: C, 80,36; H, 5,30; N, 6,69.

Gefunden: C, 80,15; H, 5,34; N, 6,63.

Herstellungsbeispiel 2a

3-Phenyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin

[0083] Zu einer Aufschlammung von 3-Phenyl-2H-1,4-benzoxazin (17 g, 81,2 mmol) in 100 ml absolutem Ethanol werden Natriumborhydrid (6,07 g, 162,4 mmol) und Wasser (25 ml) gegeben. Das Gemisch wird 2 h lang auf 90°C erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt und eingeeengt und dann zwischen CH_2Cl_2 und Wasser verteilt. Die organische Schicht wird zweimal mit Wasser (200 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das entstandene Öl wird unter Hochvakuum getrocknet, wobei 15,95 g (93%) 3-Phenyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin erhalten werden.

IR (fl.) 1609, 1591, 1501, 1480, 1453, 1428, 1350, 1313, 1280, 1210, 1128, 1056, 1039, 744, 700 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,99, 4,28, 4,50, 6, 6,79, 6,85, 7,41.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$: C, 79,59; H, 6,20; N, 6,63.

Gefunden: C, 79,22; H, 6,27; N, 6,38.

Herstellungsbeispiel 2b

(3R)-3-Phenyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin

[0084] Das Produkt von Herstellungsbeispiel 2a (5,01 g, 23,7 mmol) wird bei Umgebungstemperatur in 25 ml Dichlormethan gelöst und mit N-Methylmorpholin (2,3 g, 22,5 mmol) behandelt. Die entstandene Lösung wird gerührt und auf –20°C gekühlt. Eine Lösung von (S)-Naproxenchlorid (4,43 g, 17,8 mmol) in 25 ml Dichlormethan wird während 15 min tropfenweise zugegeben, wobei die Reaktionstemperatur unter –17°C gehalten wird. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 h lang bei –15°C bis –20°C gerührt und dann durch Zugabe von 25 ml Wasser gequencht. Das Zweiphasengemisch wird auf Umgebungstemperatur erwärmt und 2 h lang gerührt. Die Schichten werden getrennt und die wässrige Schicht wird mit 25 ml Dichlormethan extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt und zweimal mit 25 ml einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einmal mit jeweils 25 ml von 1 N HCl, 25 ml einer gesättigten Natriumchloridlösung und 25 ml Wasser gewaschen. Die gewaschene organische Lösung wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann durch Vakuumdestillation zu einem Öl eingeeengt. Das Öl wird mit 25 ml Methyl-tert.-butylether und 4,8 ml Methanol wieder hergestellt. Danach wird eine Lösung von Chlortrimethylsilan (1,28 g, 11,9 mmol) in 7,5 ml der entstandenen Methyl-tert.-butyletherlösung tropfenweise gegeben, wobei eine dicke Aufschlammung hergestellt wird. Das Gemisch wird 30 min lang bei Umgebungstemperatur gerührt und filtriert. Der isolierte Kuchen wird zweimal mit 10 ml Methyl-tert.-butylether gewaschen und unter Vakuum bei 50°C über Nacht getrocknet, wobei 2,42 g der Titelverbindung (9,77 mmol, 41%) als gelbes Pulver erhalten werden. Chirale HPLC wird unter Verwendung einer Chiralcel OD-Säule von 250 × 4,6 mm unter Elution mit 0,5 ml/min mit einem aus 25 Vol.-% Isopropanol, 75 Vol.-% n-Heptan und 0,1 Vol.-% Diethylamin bestehenden Lösemittelgemisch durchgeführt. Das (R)-Enantiomer eluierte bei 17,2 min und das (S)-Enantiomer eluierte bei 24,6 min. Unter Verwendung die-

ses Verfahrens wird das Isomerenverhältnis für die isolierte Titelverbindung zu 99,5 : 0,5 bestimmt, was eine Enantiomerenreinheit von 99% für das Produkt ergibt.

Herstellungsbeispiel 3

4-Nitroso-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin

[0085] Zu einem Gemisch von 3-Phenyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (17 g, 80,5 mmol) in Ethylether (100 ml) wird Trifluoressigsäure (6,2 ml, 80,5 mmol) gegeben. Die entstandene Lösung wird in einem Eisbad auf 5°C gekühlt und tropfenweise mit n-Butylnitrit (9,4 ml, 80,5 mmol) versetzt. Das Gemisch wird 1 h lang gerührt und in einen Scheidetrichter überführt und dort langsam mit Kaliumcarbonat (2,6 g, 18,8 mmol) in Wasser (200 ml) versetzt. In der Etherschicht bildeten sich Feststoffe. Die Schichten werden getrennt und Ethylether (100 ml) wird zum Auflösen der Feststoffe zugegeben. Die Etherschicht wird zweimal mit Wasser (200 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Das entstandene Öl wird im Kühlschrank über Nacht gekühlt. Die aus dem Öl gebildeten Feststoffe werden in Hexanen vermahlen und durch Filtration gewonnen, wobei 15,7 g (81%) 4-Nitroso-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin erhalten werden.

IR (Drift) 1493, 1467, 1438, 1321, 1305, 1288, 1243, 1230, 1151, 1118, 1062, 763, 754, 735, 729 cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4,23, 4,56, 6,02, 7,1, 7,2, 7,3, 8,2.

Anal. Berechnet für C₁₄H₁₂N₂O₂: C, 69,99; H, 5,03; N, 11,66.

Gefunden: C, 69,86; H, 5,07; N, 11,57.

Herstellungsbeispiel 4

3-Phenyl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-ylamin

[0086] Eine Aufschlammung von Lithiumaluminiumhydrid (4,9 g, 130,5 mmol) in Ethylether (100 ml) wird bei Eisbadtemperatur unter Argonatmosphäre gerührt. Eine Lösung von 4-Nitroso-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin in Ethylether (300 ml) wird tropfenweise während 1 h zugegeben. Das Gemisch wird dann vom Eisbad entfernt und 18 h lang gerührt. Wasser (50 ml) wird langsam zugegeben, wobei Feststoffe gebildet werden. Die Feststoffe werden durch Filtration gewonnen und mit Ethylether gewaschen. Die entstandenen Filtrate werden vereinigt und dreimal mit Wasser (200 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt, wobei 8,7 g (61%) 3-Phenyl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-ylamin erhalten werden.

IR (fl.) 1585, 1491, 1462, 1453, 1351, 1309, 1283, 1267, 1243, 1215, 1046, 814, 750, 728, 702 cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,25, 4,27, 6,83, 6,92, 7,41.

Anal. Berechnet für C₁₄H₁₄N₂O: C, 74,31; H, 6,24; N, 12,38.

Gefunden: C, 74,48; H, 6,28; N, 11,77.

Herstellungsbeispiel 5

1-Phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]-carbazol-7(8H)-on

[0087] Zu einem Gemisch von 3-Phenyl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-ylamin (1,042 g, 4,6 mmol) in Toluol (30 ml) wird unter Rühren Cyclohexan-1,3-dion (0,538 g, 4,8 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 15 min lang auf 85°C erhitzt und dann mit p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (0,874 g, 4,6 mmol) versetzt und die Temperatur wird auf 110°C erhöht. Das Gemisch wird 24 h lang unter Rückflußkühlung erhitzt, auf Raumtemperatur gekühlt und eingeengt. Der Rückstand wird zwischen CH₂Cl₂/1 N NaOH verteilt und die organische Schicht wird mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Säulenchromatographie (100 g Silicagel) unter Verwendung von Aceton/Hexan (25/75) als Elutionsmittel ergab 0,475 g (34%) 1-Phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]-carbazol-7(8H)-on.

IR (Drift) 1629, 1492, 1458, 1444, 1409, 1358, 1320, 1262, 1245, 1194, 1129, 784, 755, 736, 704 cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,1, 2,4, 2,5, 2,6, 4,5, 5,4, 6,8, 7,1, 7,2, 7,4, 7,8.

Anal. Berechnet für C₂₀H₁₇NO₂: C, 79,18; H, 5,65; N, 4,62.

Gefunden: C, 78,85; H, 5,83; N, 4,63.

Herstellungsbeispiel 6

Auftrennung von 1-Phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]-carbazol-7(8H)-on

[0088] 1-Phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]-carbazol-7(8H)-on (0,600 g) wird in einem minimalen Volumen Chloroform gelöst und Isopropanol wird bis zu einem Endvolumen von 15 ml zugegeben. Die Lö-

sung wird auf eine bei 30 °C gehaltene 5 × 50-cm-Säule 20 um Chiralcel OD (Chiral Technologies) injiziert. Die Probe wird mit 30% Isopropanol in Heptan (V/V) mit 75 ml/min unter Überwachung bei 245 nm unter Verwendung einer Merck/Sepracor ST-140 HPLC mit der Fähigkeit zu Peakschnitt und Rückgewinnung im geschlossenen Kreislauf eluiert. Etwa 70% des vorderen Teils des breiten Peaks, der zwischen 25 und 32 min eluierte, werden gewonnen und etwa 40% des Endes des zweiten Peaks, das zwischen 29 und 37 min eluierte, wurden gewonnen. Die mittleren Teile dieser überlappenden Peaks werden rückgeführt und die vollständige Auftrennung wird beim zweiten Durchlauf erhalten. Die entsprechenden Fraktionen werden gepoolt und das Lösemittel wird auf einem Rotationsverdampfer entfernt. Die Rückstände werden auf einer Chiralcel OD-H-Säule von 0,46 × 25 cm bei Umgebungstemperatur unter Verwendung von 25% Isopropanol in Heptan mit 0,5 ml/min und Überwachung bei 244 nm getestet. Das früher eluierende Enantiomer (0,297 g, $R_f = 21,7$ min) ergab im Test 97,6% Enantiomerenreinheit. Eine Chromatographie auf Silicagel unter Verwendung von Aceton/Hexan (20/80) ergab 0,296 g (R)-(-)-1-Phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7(8H)-on. $[\alpha]_D = -81^\circ$ (CH_2Cl_2). Das später eluierende Enantiomer (0,261 g, $R_f = 26,8$ min) ergab im Test >99% Enantiomerenreinheit. Eine Chromatographie auf Silicagel unter Verwendung von Aceton/Hexan (20/80) ergab 0,254 g (S)-(+)-1-Phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7(8H)-on. $[\alpha]_D = +84^\circ$ (CH_2Cl_2).

Herstellungsbeispiel 7

(S)-(+)-1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]-carbazol-7(8H)-on

[0089] Ein Gemisch von (S)-(+)-1-Phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7(8H)-on (0,397 g, 1,31 mmol), Kupfer(II)-chloridhydrat (0,513 g, 3,01 mmol) und Essigsäure/Wasser (1 : 1, 4 ml) wird 6 h lang auf 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch zwischen Dichlormethan, Wasser und einer wässrigen Natriumcarbonatlösung verteilt. Die organischen Schichten werden über Natriumsulfat filtriert, eingeengt und während des Wochenendes im Eisschrank gelagert. Das Gemisch wird dann bei 130–140 °C mit Lithiumcarbonat (0,106 g, 1,44 mmol), Lithiumchlorid (0,061 g, 1,44 mmol) und DMF (3 ml) gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch zwischen Dichlormethan und einer gesättigten wässrigen Ammoniumchloridlösung aufgeteilt. Die organischen Schichten werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand wird auf Silicagel (60 ml) unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (10/90) chromatographiert, wobei 0,184 g (47% für beide Stufen) (S)-(+)-1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]-carbazol-7(8H)-on erhalten werden. $[\alpha]_D = +98^\circ$ (MeOH).

Herstellungsbeispiel 8

(S)-(+)-2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]acetonitril

[0090] Ein Gemisch von (S)-(+)-1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol (0,161 g, 0,534 mmol), Bromacetonitril (0,074 ml, 1,07 mmol), Kaliumcarbonat (0,148 g, 1,07 mmol) und DMF (2 ml) wird 4 h lang bei 70°C gerührt. Weiteres Bromacetonitril (0,074 ml) und Kaliumcarbonat (0,074 g) werden dann zugegeben und das Gemisch wird über Nacht gerührt. Bromacetonitril und Kaliumcarbonat (0,074 ml bzw. 0,074 g) werden dann zugegeben und die Temperatur wird auf 90°C erhöht. Das Gemisch wird 5,5 h lang auf diese Temperatur erhitzt und dann abkühlen gelassen und über Nacht gerührt und danach wird das Gemisch zwischen Ethylacetat, wässrigem Ammoniumchlorid und Kochsalzlösung verteilt. Die organischen Schichten werden über Magnesiumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand wird auf Silicagel (40 ml) unter Verwendung von zunächst CH_2Cl_2 /Hexan (1 : 1) zur Elution von nicht-umgesetztem Ausgangsmaterial und dann Ethylacetat/ CH_2Cl_2 /Hexan (5 : 45 : 50) chromatographiert, wobei 0,113 g (S)-(+)-2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]acetonitril erhalten werden.

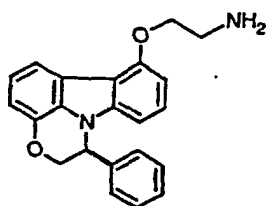
$[\alpha]_D = 118^\circ$ (CH_2Cl_2).

Anal. Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 77,63; H, 4,74; N, 8,23.

Gefunden: C, 77,36; H, 4,99; N, 8,23.

Beispiel 1

(S)-(+)-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin



[0091] Ein Gemisch von (S)-(+)-2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]acetonitril (0,928 g, 0,273 mmol), Boran-Methylsulfid-Komplex (0,10 ml, 1,09 mmol) und trockenem THF (2 ml) wird 2 h lang unter Rückflußkühlung gerührt. Nach dem Abkühlen wird Methanol vorsichtig zugegeben, um überschüssiges Boran zu quenchen. Das Gemisch wird unter Vakuum zur Trockene gebracht und Methanol wird erneut zugegeben und entfernt. Dichlormethan und Methanol werden zu dem Rückstand gegeben und etwa 10 Tropfen konzentriertes HCl werden zugegeben. Das Gemisch wird 1 h lang gerührt und dann unter Vakuum zur Trockene gebracht. Der Rückstand wird zwischen Dichlormethan und einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die organischen Schichten werden über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird auf Silicagel (17 ml) unter Verwendung von Methanol/Dichlormethan/Ammoniumhydroxid (2/98/0,1%) chromatographiert, wobei 0,0774 g (82%) (S)-(+)-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin erhalten werden.

$[\alpha]_D = +95^\circ$;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,57, 3,28, 4,26, 4,50–4,66, 5,52, 6,45, 6,65, 6,96, 7,16, 7,34, 7,85.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 76,72; H, 5,85; N, 8,13.

Gefunden: C, 76,16; H, 6,12; N, 7,90.

Herstellungsbeispiel 9

R(-)-1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol

[0092] Zu R(-)-1-Phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]-carbazol-7(8H)-on (17,3 g, 57,3 mmol) in trockenem DMF (60 ml) werden kristallwasserfreies Kupfer(II)-chlorid (17,7 g, 131,8 mmol) und kristallwasserfreies Lithiumchlorid (9,6 g, 229 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 40 h lang auf 60°C erhitzt. Das Gemisch wird dann in Wasser (600 ml) gegossen, wobei Feststoffe gebildet werden. Die Feststoffe werden in Ethylacetat (50 ml) gelöst und zur Entfernung organischer Feststoffe filtriert. Die Filtrate werden zur Trockene eingengt und die entstandenen Feststoffe werden in DMF (60 ml) gelöst und das Ganze wird mit Lithiumbromid (12,4 g, 143 mmol) und Lithiumcarbonat (10,6 g, 143 mmol) versetzt. Das Gemisch wird 6 h lang auf 120°C erhitzt, abgekühlt und dann zwischen Wasser und CH_2Cl_2 verteilt und die organische Schicht wird dreimal mit Wasser (200 ml) gewaschen. Eine Säulenchromatographie (600 ml Silica) wird unter Verwendung von EtOAc/Hexan (20/80) als Elutionsmittel durchgeführt. Das Material wird dann unter Verwendung von EtOAc/Hexan (20/80) als Elutionsmittel rechromatographiert (600 ml Silica), wobei 6,0 g (35%) R(-)-1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol erhalten werden.

$[\alpha]_D^{25} = -121^\circ$ (c 0,73, Methylchlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4,5, 4,6, 5, 6,4, 6,6, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,8.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 79,71; H, 5,02; N, 4,65.

Gefunden: C, 78,82; H, 5,14; N, 4,50.

Herstellungsbeispiel 10

(R)-(-)-2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]-carbazol-7-yl)oxy]acetonitril

[0093] Zu einem Gemisch von R(-)-1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol (5,9 g, 19,6 mmol) in DMF (50 ml) werden Kaliumcarbonat (8,1 g, 58,7 mmol) und Bromacetonitril (4,1 ml, 58,7 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 20 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird zwischen Wasser und Et_2O verteilt. Die organische Schicht wird zweimal mit Wasser (200 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Eine Säulenchromatographie (800 ml Silica) unter Verwendung von CH_2Cl_2 als Elutionsmittel ergab 5,94 g (89%) (R)-(-)-2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]-carbazol-7-yl)oxy]acetonitril.

$[\alpha]_D^{25} = -115^\circ$ (c 0,84, Methylchlorid);

IR (Drift) 1586, 1497, 1456, 1452, 1321, 1311, 1262, 1237, 1177, 1152, 1041, 789, 738, 718, 700 cm^{-1} ;

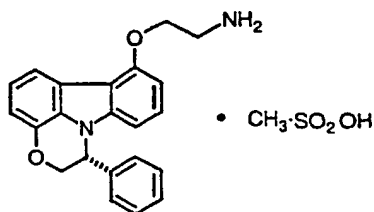
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4,5, 4,6, 5,0, 5,5, 6,5, 6,7, 7,0, 7,2, 7,3, 7,8.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 77,63; H, 4,74; N, 8,23.

Gefunden: C, 76,75; H, 4,72; N, 8,10.

Beispiel 2

(R)-(-)-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]-carbazol-7-yl)oxy]ethanamin und dessen Methansulfonsäuresalz



[0094] Zu einem Gemisch von (R)-(-)-2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]acetonitril (5,94 g, 17,45 mmol) in THF (100 ml) wird Boran-Methylsulfid-Komplex (4,97 ml, 52,35 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 24 h lang auf 85°C unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Gemisch wird von der Wärmequelle entfernt und Methanol wird langsam zugegeben, bis die Gasentwicklung aufhörte. Die Lösemittel werden unter Vakuum entfernt. Methanol (10 ml) wird zugegeben und dann unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird dann in CH₂Cl₂/CH₃OH (1 : 2, 75 ml) gelöst. Konz. HCl (10 ml) wird zugegeben und das Gemisch wird 2,5 h lang auf 65°C erhitzt. Das Gemisch wird dann von der Wärmequelle entfernt und mit einer wässrigen Kaliumcarbonatlösung neutralisiert. Das Gemisch wird dann zwischen Wasser und CH₂Cl₂ aufgeteilt und die organische Schicht wird zweimal mit Wasser (200 ml) gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und dann eingeeengt. Eine Säulenchromatographie (450 ml Silica) unter Verwendung von CH₃OH/CH₂Cl₂ (8 : 92) als Elutionsmittel ergab 5,85 g (97%) (R)-(-)-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin, das in dessen Methansulfonsäuresalz umgewandelt wird, wobei 4,25 g (55%) (R)-(-)-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]-carbazol-7-yl)oxy]ethanamin-methansulfonsäuresalz erhalten werden.

Fp 236°C; $[\alpha]_D^{25} = -37^\circ$ (c 0,96, DMSO);

IR (Drift) 2991, 2939, 1586, 1456, 1451, 1265, 1241, 1223, 1202, 1183, 1152, 1043, 791, 735, 701 cm⁻¹;

¹H-NMR DMSO-d₆) δ 2,69, 3,97, 4,4, 4,5, 5,5, 6,4, 6,6, 6,8, 7,0, 7,1, 7,2, 7,8.

Anal. Berechnet für C₂₂H₂₀N₂O₂·CH₄O₃S: C, 62, 71; H, 5, 49; N, 6,36; S, 7,28. Gefunden: C, 62,42; H, 5,50; N, 6,27.

Herstellungsbeispiel 12

8-Chlor-1-phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]-carbazol-7(8H)-on

[0095] Ein Gemisch von 1-Phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7(8H)-on (0,441 g, 1,45 mmol), kristallwasserfreiem CuCl₂ (0,430 mmol, 3,20 mmol), kristallwasserfreiem LiCl (0,308 g, 7,27 mmol) und DMF (3 ml) wird 50 h lang bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt und dann zwischen CH₂Cl₂ und Kochsalzlösung verteilt. Die organischen Schichten werden über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene gebracht. Eine Chromatographie auf Silicagel (60 ml) unter Verwendung von Ethylacetat/CH₂Cl₂/Hexan (5 : 45 : 50) ergab 0,349 g (71%) 8-Chlor-1-phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]-carbazol-7(8H)-on (Gemisch der Diastereomere).

Isomer 1: R_f (EtOAc/CH₂Cl₂/Hexan (5 : 45 : 50)): 0,33;

MS (ESI+) m/z 338 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,44, 3,00, 4,50–4,63, 5,42, 6,82, 7,04, 7,21, 7,37, 7,78.

Isomer 2: R_f (EtOAc/CH₂Cl₂/Hexan (5 : 45 : 50)): 0,21;

MS (ESI+) m/z 338 (M + H)⁺;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,30–2,75, 4,45–4,60, 5,40, 6,82, 7,13, 7,21, 7,41, 7,77.

Herstellungsbeispiel 13

1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol

[0096] Verfahren A: Ein Gemisch von 8-Chlor-1-phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7(8H)-on (0,235 g, 0,697 mmol), kristallwasserfreiem LiCl (0,0355 g, 0,837 mmol), Li₂CO₃ (0,0618 g, 0,837 mmol) und DMF (1,8 ml) wird 3,5 h lang bei 140°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird das Gemisch zwischen CH₂Cl₂ und Wasser verteilt. Die organischen Schichten werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und auf Silicagel unter Verwendung von EtOAc/Hexan (10/90) chromatographiert, wobei 0,143 g (68%) 1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol erhalten werden.

[0097] Verfahren B: Zu 1-Phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7(8H)-on (4,0 g, 13,19

mmol) in Ethylacetat/Acetonitril (30 ml/15 ml) werden Trifluoressigsäure (2 ml) und kristallwasserfreies Kupfer(II)-chlorid (3,56 g, 26,4 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 1,5 h lang auf 80°C unter Rückflusskühlung erhitzt. Das Gemisch wird eingeengt. Der Rückstand wird in Ethylacetat (20 ml) gelöst und filtriert, um anorganische Feststoffe zu entfernen. Die Filtrate werden mit einer gesättigten Kaliumcarbonatlösung und anschließend Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in DMF (15 ml) gelöst und danach mit Lithiumbromid (2,4 g, 27,7 mmol) und Lithiumcarbonat (2,04 g, 27,7 mmol) versetzt. Das Gemisch wird 4,5 h lang auf 120°C erhitzt, dann zwischen Wasser und CH₂Cl₂ verteilt, wobei die organische Schicht zweimal mit Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen wird. Eine Säulenchromatographie (200 g Silicagel) unter Verwendung von EtOAc/Hexanen (20/80) als Elutionsmittel ergab 1,05 g (26 %) 1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4,5, 4,6, 5,5, 6,4, 6,6, 7,0, 7,1, 7,2, 7,3, 7,8.

[0098] Verfahren C: Wasser wird von feuchtem Raney-Nickel (2,5 g) abdekantiert und Toluol wird zugegeben und weiteres Wasser wird unter Vakuum als Azeotrop abdestilliert. Toluol und Decalin (4 ml) werden zu dem feuchten Raney-Nickel gegeben und Toluol wird erneut unter Azeotropbildung abdestilliert. 1-Phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7(8H)-on (0,180 g, 0,593 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird auf 180°C erhitzt (eine weitere Azeotropbildung von Toluol/Wasser erfolgt). Nach 3 h wird das Gemisch gekühlt. Dichlormethan wird zugegeben und das Raney-Nickel wird durch Filtration entfernt. Das Filtrat wird unter Vakuum eingeengt, bis das Ausfällen von Feststoffen beginnt. Hexan wird zugegeben und das Gemisch wird über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Die Feststoffe werden dann durch Filtration gewonnen (mit Hexan gewaschen) und auf Silicagel (30 ml) unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (20/80) chromatographiert, wobei 0,119 g (66%) 1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol erhalten werden.

¹H-NMR CDCl₃: δ 4,50–4,65, 5,36, 5,51, 6,41, 6,56, 6,97, 7,09, 7,20, 7,35, 7,84.

Anal. Berechnet für C₂₀H₁₅NO₂: C, 79,71; H, 5,02; N, 4,65.

Gefunden: C, 79,33; H, 5,10; N, 4,63.

[0099] Verfahren D: Ein Gemisch von 1-Phenyl-1,2,9,10-tetrahydro-1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7(8H)-on (0,0586 g, 0,193 mmol) und 10% Pd/C (0,058 g) in 2-(Ethoxyethoxy)ethanol (1 ml) wird 4 h lang auf 190–200°C erhitzt und dann gekühlt und zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organischen Schichten werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat wird konzentriert und der Rückstand wird auf Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (20/80) chromatographiert, wobei 0,0274 g 1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol erhalten werden.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4,57, 5,37, 5,50, 6,42, 6,56, 6,98, 7,09, 7,17, 7,35, 7,84.

Herstellungsbeispiel 14

2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]acetonitril

[0100] Zu einem Gemisch von 1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol (1,05 g, 3,49 mmol) in DMF (15 ml) werden Kaliumcarbonat (2,4 g, 17,4 mmol) und Bromacetonitril (1,2 ml, 17,4 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 1,5 h lang auf 85°C erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt und zwischen Wasser und Et₂O verteilt. Die organische Schicht wird zweimal mit Wasser (200 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographie (60 g Silicagel) unter Verwendung von CH₂Cl₂ als Elutionsmittel ergab 1,1 g (92%) 2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]acetonitril.

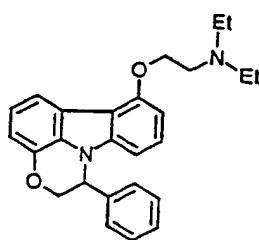
Fp 61°C;

IR (Drift) 1587, 1496, 1460, 1452, 1432, 1321, 1311, 1262, 1237, 1152, 1042, 790, 738, 718, 700 cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4,5, 4,6, 5,0, 5,5, 6,5, 6,7, 7,0, 7,2, 7,3, 7,8.

Beispiel 3

N,N-Diethyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin und dessen Maleinsäuresalz.



[0101] Zu einem Gemisch von 1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol (0,048 g, 0,159 mmol), Kaliumcarbonat (0,044 g, 0,318 mmol) und DMF (1,0 ml) bei 100°C wird Diethylaminoethylchloridhy-

drochlorid (0,033 g, 0,191 mmol) in aliquoten Teilen während 1 h gegeben. Nach 5,5 h werden weitere 0,011 g Diethylaminoethylchloridhydrochlorid zugegeben und 1 h später werden einige Kristalle Natriumiodid zugegeben. Nach 10-stündigem Erhitzen wird das Gemisch bei Raumtemperatur den Rest der Nacht gerührt. Weiteres Kaliumcarbonat (0,022 g) und Diethylaminoethylchloridhydrochlorid (0,017 g) werden zugegeben und das Gemisch wird 1,5 h lang bei 100°C gerührt. Der Hauptteil des DMF wird abdestilliert und der Rückstand wird zwischen Dichlormethan und Wasser verteilt. Die organischen Schichten werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird auf Silicagel (17 ml) unter Verwendung von EtOAc/Dichlormethan (30/70 bis 60/40) chromatographiert, wobei 0,040 g N,N-Diethyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin erhalten werden.

MS (ESI+) m/z 401 (M + H)⁺;

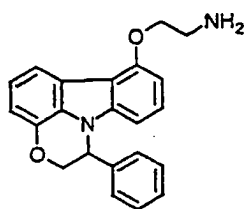
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,13, 2,73, 3,10, 4,31, 4,58, 5,51, 6,44, 6,65, 6,95, 7,15, 7,34, 7,88.

[0102] Das Maleinsäuresalz wird unter Verwendung von Maleinsäure hergestellt und aus EtOH kristallisiert, wobei N,N-Diethyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin-maleinsäuresalz erhalten wird. Fp 105–107°C.

Anal. Berechnet für C₂₆H₂₆N₂O₂·C₄H₄O₂: C, 69,75; H, 6,24; N, 5,42. Gefunden: C, 69,32; H, 6,37; N, 5,28.

Beispiel 4

[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin und dessen Methansulfonsäuresalz



[0103] Zu einer Lösung von 2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]acetonitril (0,380 g, 1,12 mmol) in trockenem THF (5 ml) wird Boran-Methylsulfid-Komplex (0,317 ml, 3,35 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 3 h lang bei 75°C gerührt und nach dem Kühlen vorsichtig mit Methanol versetzt, um überschüssigen Boran-Methylsulfid-Komplex zu quenchen. Wenn die Gasentwicklung aufgehört hat, wird das Gemisch zur Trockene eingeeengt und Methanol erneut zugegeben und das Gemisch wird über Nacht gerührt. Weiteres Methanol und genügend CH₂Cl₂ zum Auflösen der Feststoffe- und anschließend konz. HCl (0,1 ml) werden zugegeben. Das Gemisch wird 2 h lang gerührt, dann eingeeengt und zwischen CH₂Cl₂ und einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die organischen Schichten werden zur Trockene gebracht (Natriumsulfat), wobei 0,307 g (80%) [(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin erhalten werden.

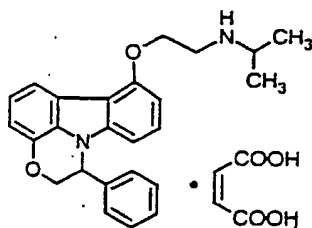
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,6, 3, 4,26, 4,50–4,66, 5,52, 6,45, 6,65, 6,96, 7,16, 7,34, 7,85.

[0104] Die Zugabe von Methansulfonsäure (0,0857 g, 0,891 mmol) zu einer Methylenchloridlösung des obigen ergab nach dem Umkristallisieren aus Methanol 0,328 g des [(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin-methansulfonatsalzes.

Anal. Berechnet für C₂₂H₂₀N₂O₂·CH₄O₃S: C, 62,71; H, 5,49; N, 6,36. Gefunden: C, 62,63; H, 5,56; N, 6,29.

Beispiel 5

N-Isopropyl-N-{2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl}amin und dessen Maleinsäuresalz



[0105] Zu einer Lösung von 2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]acetonitril (0,497 g, 1,46 mmol) in trockenem THF wird Boran-Methylsulfid-Komplex (0,42 ml, 4,38 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 1,75 h lang bei 80°C gerührt und dann abkühlen gelassen. Methanol wird vorsichtig zugegeben, um überschüssiges Boran zu zersetzen. Die Lösung wird unter Vakuum zur Trockene gebracht und die Zugabe und Entfernung von Methanol wird wiederholt. Aceton (12 ml) und 0,5 N HCl (6 ml) werden zu dem Rückstand gegeben und das Gemisch wird 15 min bei 65–70°C gerührt. Aceton wird unter Vakuum entfernt und der Rückstand wird zwischen Dichlormethan und einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung verteilt. Die organische

Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und auf Silicagel (100 ml) unter Verwendung von Methanol/Dichlormethan (2/98) als Elutionsmittel chromatographiert, wobei 0,278 g [(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin und 0,24 g eines Materials, das nach einer erneuten Behandlung mit Boran-Methylsulfid nach DC weitgehend unverändert blieb, erhalten wurden. Eine Chromatographie auf Silicagel (60 ml) unter Verwendung von Methanol/Dichlormethan/Ammoniumhydroxid (2/98/0,1%) ergab 0,068 g N-{2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl}-2-propanamin.

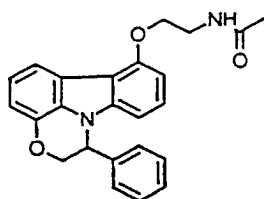
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,8, 1,17, 3,01, 3,221, 4,35, 4,49–4,65, 5,51, 6,44, 6,66, 6,97, 7,16, 7,34, 7,82.

[0106] Das Maleinsäuresalz wird unter Verwendung von Maleinsäure hergestellt (0,0204 g Maleinsäure, Kristallisation aus Dichlormethan/Methanol/Hexan), wobei N-{2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl}-2-propanamin-maleinsäuresalz erhalten wird.

Anal. Berechnet für C₂₅H₂₆N₂O₂·C₉H₄O₄: C, 69,31; H, 6,02; N, 5,57. Gefunden: C, 69,20; H, 6,16; N, 5,65.

Herstellungsbeispiel 15

N-{2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl}acetamid

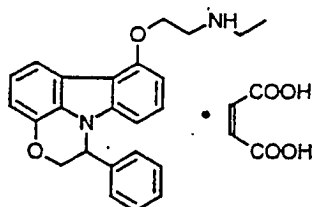


[0107] Zu einem Gemisch von [(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin (0,58 g, 1,68 mmol) in DMF (10 ml) werden Essigsäureanhydrid (0,17 g, 1,68 mmol) und DMAP (0,01 g, 0,082 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 45 min lang auf 85°C erhitzt und dann zwischen Wasser und Ether verteilt. Die organische Schicht wird zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Eine Säulenchromatographie (70 g Silicagel) unter Verwendung von CH₂Cl₂/Aceton (80/20) als Elutionsmittel ergab 0,46 g (71%) N-{2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl}acetamid.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2, 3,9, 4,3, 4,5, 4,6, 5,5, 6,5, 6,6, 7,0, 7,2, 7,3, 7,8.

Beispiel 6

N-Ethyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin und dessen Maleinsäuresalz



[0108] Zu einem Gemisch von N-{2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl}acetamid (0,46 g, 1,19 mmol) in trockenem THF (10 ml) wird Boran-Methylsulfid-Komplex (0,34 ml, 3,6 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 18 h lang unter einer Argonatmosphäre bei 85°C unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Gemisch wird dann auf Raumtemperatur gekühlt und Methanol wird bis zum Aufhören der Gasentwicklung langsam zugegeben. Die Lösemittel werden entfernt und Methanol (20 ml) wird zugegeben und anschließend entfernt. Der Rückstand wird in Methanol (20 ml), CH₂Cl₂ (3 ml) und konz. HCl (3 ml) gelöst und dann 45 min lang auf 65°C erhitzt. Das Gemisch wird mit einer wässrigen Natriumcarbonatlösung neutralisiert und zwischen Wasser und CH₂Cl₂ verteilt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Eine Säulenchromatographie (50 g Silicagel) unter Verwendung von CH₃OH/CH₂Cl₂ (4/96) als Elutionsmittel ergab 0,268 g (61%) eines farblosen Öls, N-Ethyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin. Die Umwandlung in das Maleinsäuresalz ergab 0,1993 g (34%) des N-Ethyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin-maleinsäuresalzes; Fp 105°C.

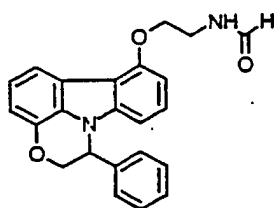
IR (Drift) 1634, 1609, 1585, 1532, 1496, 1452, 1379, 1350, 1261, 1240, 1152, 1042, 865, 790, 739 cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,4, 3,3, 3,6, 4,5, 4,6, 6,1, 6,4, 6, 6,9, 7,1, 7,3, 7,8.

Anal. Berechnet für C₂₄H₂₄N₂O₂·C₄H₄O₄: C, 68,50; H, 5,88; N, 5,73. Gefunden: C, 68,50; H, 5,88; N, 5,66.

Beispiel 7

2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethylformamid



[0109] Zu einem Gemisch von [(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin (0,7423 g, 2,16 mmol) in CH_2Cl_2 (10 ml) wird Ethylformiat (2 ml) gegeben. Das Gemisch wird 2 h lang auf 60°C erhitzt, von der Wärmequelle entfernt und eingeengt. Säulenchromatographie (80 g Silicagel) unter Verwendung von $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4/96) ergab 0,769 g (96%) 2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethylformamid.

IR (Drift) 1668, 1637, 1585, 1496, 1451, 1379, 1323, 1311, 1264, 1240, 1151, 1042, 790, 739, 700 cm^{-1} ;

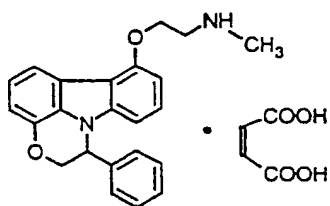
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,9, 4,3, 4,5, 4,6, 5,5, 6,5, 6,6, 7, 7,2, 7,3, 7,8, 8,3.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 74,18; H, 5,41; N, 7,52.

Gefunden: C, 73,32; H, 5,67; N, 7,03.

Beispiel 8

N-Methyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin und dessen Maleinsäuresalz



[0110] Zu einem Gemisch von 2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethylformamid (0,769 g, 2,06 mmol) in trockenem THF (10 ml) wird Boran-Methylsulfid-Komplex (0,59 ml, 6,2 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 19,5 h lang unter einer Argonatmosphäre auf 85°C unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Gemisch wird dann auf Raumtemperatur gekühlt und Methanol wird langsam bis zum Aufhören der Gasentwicklung zugegeben. Die Lösemittel werden unter Vakuum entfernt und Methanol (10 ml) wird zugegeben und dann entfernt. Das Gemisch wird in Methanol (15 ml), CH_2Cl_2 (5 ml) und konz. HCl (4 ml) gelöst und dann 1,5 h lang auf 65°C erhitzt. Das Gemisch wird dann mit einer wässrigen Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und zwischen Wasser und CH_2Cl_2 verteilt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Eine Säulenchromatographie (80 g Silicagel) unter Verwendung von $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Hexan}/\text{CH}_3\text{OH}$ (80/17/3) als Elutionsmittel ergab N-Methyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin (0,536 g, 73%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,61, 3,19, 4,35, 4,57, 5,52, 6,44, 6,66, 6,96, 7,16, 7,33, 7,81.

[0111] Die Verbindung wird dann in das Maleinsäuresalz umgewandelt, wobei 0,4718 g (48%) des N-Methyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin-maleinsäuresalzes erhalten werden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,9, 3,6, 4,5, 4,6, 5,5, 6,1, 6,4, 6,5, 6,9, 7,1, 7,3, 7,8.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$: C, 68,34; H, 5,52; N, 5,90. Gefunden: C, 68,32; H, 5,47; N, 5,90.

Herstellungsbeispiel 16

8,8-Dichlor-1-phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7(8H)-on

[0112] Zu einem Gemisch von 1-Phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7(8H)-on (0,5681 g, 1,87 mmol) in Ethylacetat (10 ml) und Acetonitril (10 ml) wird Trifluoressigsäure (2 ml) gegeben. Kristallwasserfreies Kupfer(II)-chlorid (1,26 g, 9,36 mmol) wird zugegeben und das Gemisch wird 2 h lang unter Rückflußkühlung auf 95°C erhitzt. Nach 5 h wird weiteres kristallwasserfreies Kupfer(II)-chlorid (0,63 g, 4,68 mmol) zugegeben und das Gemisch wird eine weitere Stunde unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Gemisch wird dann in CH_2Cl_2 (150 ml) gegossen und filtriert. Die Filtrate werden mit einer wässrigen Kaliumcarbonatlösung gewaschen. Die Schichten werden getrennt und die organische Schicht wird zweimal mit Wasser (200 ml) gewa-

schen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Eine Säulenchromatographie (70 g Silicagel) unter Verwendung von Ethylacetat/CH₂Cl₂/Hexan (5 : 45 : 50) ergab 0,428 g (61%) 8,8-Dichlor-1-phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7(8H)-on. Fp 104°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,6, 2,8, 4,5, 4,6, 5,4, 6,8, 7,1, 7,2, 7,4, 7,8.

Anal. Berechnet für C₂₀H₁₅Cl₂NO₂: C, 64,53; H, 4,06; N, 3,76.

Gefunden: C, 64,47; H, 4,13; N, 3,73.

Herstellungsbeispiel 17

8-Chlor-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol

[0113] Zu einem Gemisch von 8,8-Dichlor-1-phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7(8H)-on (0,4072 g, 1,09 mmol) in DMF (5 ml) werden Lithiumcarbonat (0,242 g, 3,27 mmol) und Lithiumchlorid (0,143 g, 3,39 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 1 h unter Argonatmosphäre auf 120°C erhitzt und dann zwischen Wasser und CH₂Cl₂ verteilt. Die organische Schicht wird zweimal mit Wasser (20 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Eine Säulenchromatographie (50 g Silicagel) unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (20/80) als Elutionsmittel ergab 0,2876 g (78%) 8-Chlor-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4,5, 4,6, 5,5, 6,1, 6,3, 7,0, 7,2, 7,4, 7,9.

Herstellungsbeispiel 18

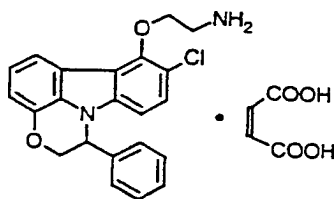
2-[(8-Chlor-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]acetonitril

[0114] Zu einem Gemisch von 8-Chlor-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol (0,286 g, 0,851 mmol) in DMF (5,0 ml) werden Kaliumcarbonat (0,59 g, 4,25 mmol) und Bromacetonitril (0,3 ml, 4,25 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 1 h lang auf 85°C erhitzt, dann gekühlt und zwischen Wasser und Et₂O verteilt. Die organische Schicht wird dreimal mit Wasser (50 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Eine Säulenchromatographie (60 g Silicagel) unter Verwendung von CH₂Cl₂/Hexan (1/1) als Elutionsmittel ergab 0,2876 g (90%) 2-[(8-Chlor-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]acetonitril.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4,5, 4,6, 5,1, 5,5, 6,5, 7,0, 7,2, 7,4, 7,8.

Beispiel 9

2-[(8-Chlor-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin und dessen Maleinsäuresalz



[0115] Zu einem Gemisch von 2-[(8-Chlor-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]acetonitril (0,2838 g, 0,757 mmol) in trockenem THF (10 ml) wird Boran-Methylsulfid-Komplex (0,22 ml, 2,27 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 18 h lang unter einer Argonatmosphäre auf 82°C unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Gemisch wird dann auf Raumtemperatur gekühlt und Methanol wird langsam bis zum Aufhören der Gasentwicklung zugegeben. Die Lösemittel werden unter Vakuum entfernt und Methanol (5 ml) wird zugegeben und erneut entfernt. Der Rückstand wird in Methanol (10 ml), CH₂Cl₂ (5 ml) und konz. HCl (3 ml) gelöst und 1 h lang auf 60°C erhitzt. Das Gemisch wird mit einer wässrigen Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und zwischen Wasser und CH₂Cl₂ verteilt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Eine Säulenchromatographie (50 g Silicagel) unter Verwendung von CH₃OH/CH₂Cl₂ (4/96) als Elutionsmittel ergab 0,080 g (28%) 2-[(8-Chlor-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin; Fp 127–128°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3,4, 4,3, 4,7, 6,0, 6,0, 6,96, 7,04, 7,19, 7,3, 7,4, 7,8, 8,2.

Anal. Berechnet für C₂₆H₂₅Cl₁N₂O₆·0,25 (C₂H₆O₁): C, 62,85; H, 4,88; N, 5,53; Cl, 7,13.

Gefunden: C, 62,65; H, 4,92; N, 5,45.

[0116] Die Umwandlung in das Maleinsäuresalz ergab 0,0275 g (7,3%) des 2-[(8-Chlor-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin-maleinsäuresalzes; Fp 171°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,79, 3,66, 4,39, 4,5, 4,55, 5,38, 6,39, 6,91, 7,15, 7,36, 7,70, 8,17.

Herstellungsbeispiel 19A

7-Methyl-3-phenyl-2H-1,4-benzoxazin

[0117] Zu Kaliumcarbonat (63,89 g, 462 mmol) in Wasser (300 ml) und CH_2Cl_2 (200 ml) werden 6-Amino-m-kresol (10,0 g, 81,2 mmol) und Tetra-n-butylammoniumhydrogensulfat (0,139 g, 0,41 mmol) gegeben. Unter kräftigem Rühren wird eine Lösung von 2-Bromacetophenon (16,16 g, 81,2 mmol) tropfenweise während eines Zeitraums von 45 min zugegeben. Das Gemisch wird über Nacht gerührt. Die Schichten werden dann getrennt und die organische Schicht wird mit 1 N NaOH (500 ml) und Wasser (2×300 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Eine Säulenchromatographie (400 g Silicagel) unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (20/80) als Elutionsmittel ergab 8,96 g (49%) 7-Methyl-3-phenyl-2H-1,4-benzoxazin.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,34, 5,06, 6,74, 6,82, 7,32, 7,47, 7,92.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$: C, 80,69; H, 5,87; N, 6,27.

Gefunden: C, 80,76; H, 5,88; N, 6,21.

Herstellungsbeispiel 19B

7-Methyl-3-phenyl-2H-1,4-benzoxazin

[0118] Zu einer Aufschlammung von 7-Methyl-3-phenyl-2H-1,4-benzoxazin (37,23 g, 167 mmol) in absolutem Ethanol (200 ml) wird Natriumborhydrid (12,62 g, 333 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 1,5 h lang auf 95°C unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Gemisch wird dann eingeeengt und zwischen CH_2Cl_2 und Wasser verteilt. Die organische Schicht wird zweimal mit Wasser (500 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Der entstandene Feststoff wird getrocknet, wobei 22,53 g (60%) 7-Methyl-3-phenyl-2H-1,4-benzoxazin erhalten werden.

IR (Drift) 3349, 3338, 1514, 1456, 1351, 1319, 1296, 1279, 1229, 1154, 1135, 870, 811, 758, 701 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,25, 3,97, 4,26, 4,47, 6,62, 6,69, 7,41.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$: C, 79,97; H, 6,71; N, 6,22.

Gefunden: C, 79,96; H, 6,79; N, 6,20.

Herstellungsbeispiel 20

7-Methyl-4-nitroso-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin

[0119] Zu einem Gemisch von 7-Methyl-3-phenyl-2H-1,4-benzoxazin (22,5 g, 99,87 mmol) in Ethylether (300 ml) wird Trifluoressigsäure (7,7 ml, 99,87 mmol) gegeben. Die entstandene Lösung wird in einem Eisbad auf 5°C gekühlt und n-Butylnitrit (12,26 ml, 99,87 mmol) wird tropfenweise zugegeben. Das Gemisch wird 1 h lang gerührt, wobei sich Feststoffe während der Reaktion bildeten. Die Feststoffe werden durch Filtration gewonnen und mit Ether gewaschen. Die Filtrate werden zwischen Ether und Wasser verteilt und die organischen Schichten werden dreimal mit Wasser (500 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeeengt. Die vereinigten Feststoffe ergaben 23,22 g (97%) 7-Methyl-4-nitroso-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin.

IR (Drift) 1499, 1445, 1360, 1326, 1306, 1256, 1232, 1156, 1143, 1134, 1068, 1058, 820, 739, 697 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,36, 4,21, 4,54, 6,02, 6,87, 6,91, 7,17, 7,26, 8,06.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 70,85; H, 5,55; N, 11,02.

Gefunden: C, 70,96; H, 5,65; N, 11,01.

Herstellungsbeispiel 21

7-Methyl-3-phenyl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-amin

[0120] Eine Aufschlammung von Lithiumaluminiumnitrit (6,9 g, 183 mmol) in Ethylether (300 ml) wird in einem Eisbad unter Argonatmosphäre gerührt. Eine Lösung von 7-Methyl-4-nitroso-3-phenyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (23,22 g, 91,3 mmol) in Ethylether (250 ml) und trockenem THF (40 ml) wird tropfenweise während 1,5 h zugegeben. Das Gemisch wird von dem Eisbad entfernt und 18 h lang gerührt. Wasser (50 ml) wird langsam zugegeben, wobei Feststoffe gebildet werden. Die Feststoffe werden durch Filtration gewonnen und mit Ethylether gewaschen. Die entstandenen Filtrate werden vereinigt und dreimal mit Wasser (400 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeeengt, wobei ein Feststoff erhal-

ten wird. Die Feststoffe werden in Hexan aufgeschlämmt, gewonnen und getrocknet, wobei 16,5 g (69%) 7-Methyl-3-phenyl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-amin erhalten werden.

IR (Drift) 2912, 1579, 1505, 1455, 1318, 1305, 1243, 1233, 1163, 1050, 892, 835, 804, 759, 702 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,26, 4,25, 6,65, 6,72, 7,28, 7,37.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: C, 74,97; H, 6,71; N, 11,66.

Gefunden: C, 75,11; H, 6,70; N, 11,53.

Herstellungsbeispiel 22

5-Methyl-1-phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7(8H)-on

[0121] Zu einem Gemisch von 7-Methyl-3-phenyl-2,3-dihydro-4H-1,4-benzoxazin-4-amin (5,95 g, 24,8 mmol) in Toluol (175 ml) wird unter Rühren 1,3-Cyclohexandion (2,86 g, 25,5 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 20 min lang auf 95°C erhitzt und dann mit p-Toluolsulfonsäuremonohydrat (4,71 g, 24,8 mmol) versetzt und die Temperatur wird 1 h lang auf 106°C erhöht. Das Gemisch wird 12 h lang unter Rückflußkühlung erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt und eingeeengt. Der Rückstand wird zwischen $\text{CH}_2\text{Cl}_2/1\text{ N NaOH}$ verteilt. Die organische Schicht wird mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Eine Säulenchromatographie (100 g Silicagel) unter Verwendung von Aceton/Hexan (25/75) als Elutionsmittel ergab 4,06 g (51%) 5-Methyl-1-phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino-[2,3,4-jk]carbazol-7(8H)-on; Fp 171°C.

IR (Drift) 2943, 1644, 1640, 1481, 1456, 1397, 1323, 1307, 1265, 1191, 1123, 1017, 836, 763, 704 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,07, 2,42, 2,47, 2,54, 2,62, 4,45, 4,54, 5,37, 6,63, 7,05, 7,36, 7,6.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_2$: C, 79,47; H, 6,03; N, 4,41.

Gefunden: C, 78,72; H, 6,23; N, 5,02.

Herstellungsbeispiel 23

5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino-[2,3,4-jk]carbazol-7-ol

[0122] Zu 5-Methyl-1-phenyl-1,2,9,10-tetrahydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7(8H)-on (9,0 g, 28,4 mmol) in Ethylacetat/Acetonitril (150 ml/50 ml) werden Trifluoressigsäure (4 ml) und kristallwasserfreies Kupfer(II)-chlorid (9,7 g, 56,7 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 7 h lang auf 90°C unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Gemisch wird in Methylenchlorid (500 ml) gegossen und zur Entfernung anorganischer Feststoffe filtriert. Die Filtrate werden mit einer gesättigten Kaliumcarbonatlösung und anschließend Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in DMF (20 ml) gelöst und mit Lithiumbromid (4,2 g, 56,7 mmol) und Lithiumcarbonat (4,9 g, 56,7 mmol) versetzt. Das Gemisch wird 5 h lang auf 119°C erhitzt und dann zwischen Wasser und CH_2Cl_2 verteilt. Die organische Schicht wird zweimal mit Kochsalzlösung (30 ml) gewaschen. Eine Säulenchromatographie (200 g Silicagel) unter Verwendung von EtOAc/Hexanen (20/80) als Elutionsmittel ergab 1,3 g (14,5%) 5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino-[2,3,4-jk]carbazol-7-ol

IR (Drift) 3407, 1489, 1463, 1446, 1382, 1332, 1296, 1275, 1132, 1117, 1024, 841, 752, 744, 704 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,55, 4,47, 4,58, 6,37, 6,53, 6,81, 7,03, 7,17, 7,34, 7,63.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 79,98; H, 5,43; N, 4,44.

Gefunden: C, 79,22; H, 5,50; N, 4,34.

Herstellungsbeispiel 24

2-[(5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]acetonitril

[0123] Zu einem Gemisch von 5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino-[2,3,4-jk]carbazol-7-ol (1,3 g, 4,12 mmol) in DMF (15 ml) werden Kaliumcarbonat (2,8 g, 20,6 mmol) und Bromacetonitril (1,4 ml, 20,6 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 1,5 h lang auf 85°C erhitzt. Das Gemisch wird gekühlt und zwischen Wasser und CH_2Cl_2 verteilt. Die organische Schicht wird zweimal mit Wasser (200 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Eine Säulenchromatographie (100 g Silicagel) unter Verwendung von Ethylacetat/Hexanen (20/80) als Elutionsmittel ergab 0,665 g (46%) 2-[(5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]acetonitril.

IR (Drift) 1594, 1488, 1465, 1448, 1333, 1313, 1274, 1259, 1238, 1177, 1162, 1139, 1025, 749, 701 cm^{-1} ;

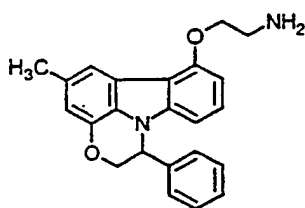
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4,49, 4,61, 5,03, 5,53, 6,54, 6,70, 6,98, 7,17, 7,36, 7,82.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 77,95; H, 5,12; N, 7,90.

Gefunden: C, 77,34; H, 5,19; N, 7,61.

Beispiel 10

2-[(5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin



[0124] Zu einem Gemisch von 2-[(5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]acetonitril (0,66 g, 1,86 mmol) in trockenem THF (120 ml) wird Boran-Methylsulfid-Komplex (0,53 ml, 5,6 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 18 h lang auf 85°C unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Gemisch wird von der Wärmequelle entfernt und Methanol wird langsam bis zum Aufhören der Gasentwicklung zugegeben. Die Lösemittel werden unter Vakuum entfernt und Methanol (5 ml) wird zugegeben und erneut entfernt. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂/CH₃OH (1 : 2 15 ml) gelöst. Konz. HCl (2 ml) wird zugegeben und das Gemisch wird 1 h lang auf 65 °C erhitzt. Das Gemisch wird von der Wärmequelle entfernt und mit einer wässrigen Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und dann zwischen Wasser und CH₂Cl₂ verteilt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Eine Säulenchromatographie (70 g Silicagel) unter Verwendung von CH₃OH/CH₂Cl₂ (4 : 96) als Elutionsmittel ergab 0,444 g (67%) 2-[(5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin.

IR (Drift) 1593, 1576, 1487, 1448, 1335, 1313, 1261, 1162, 1138, 1129, 1022, 838, 779, 750 702 cm⁻¹;

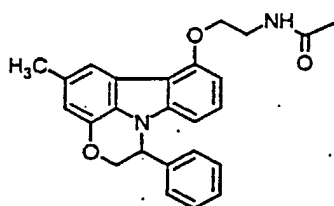
¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,30, 4,25, 4,46, 4,57, 5,48, 6,42, 6,59, 6,93, 7,15, 7,32, 7,83.

Anal. Berechnet für C₂₃H₂₂N₂O₂: C, 77,07; H, 6,19; N, 7,82.

Gefunden: C, 76,62; H, 6,29; N, 7,68.

Herstellungsbeispiel 25

N-{2-[(5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl}acetamid



[0125] Zu einem Gemisch von 2-[(5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin (0,442 g, 1,23 mmol) in DMF (10 ml) werden Essigsäureanhydrid (0,126 g, 1,23 mmol) und DMAP (0,08 g, 0,66 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 1 h lang auf 95°C erhitzt und dann zwischen Wasser und Ether nach dem Abkühlen verteilt. Die organische Schicht wird dreimal mit Wasser (60 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, wobei 0,49 g (99%) N-{2-[(5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl}acetamid erhalten werden.

IR (Drift) 1662, 1655, 1646, 1593, 1574, 1551, 1506, 1487, 1448, 1335, 1312, 1258, 1138, 750, 703 cm⁻¹;

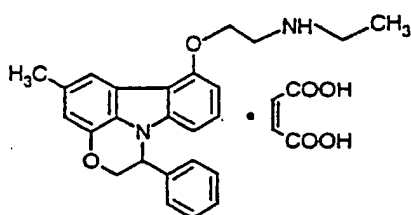
¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,03, 3,87, 4,32, 4,50, 4,61, 5,52, 6,46, 6,62, 6,97, 7,18, 7,33, 7,79.

Anal. Berechnet für C₂₅H₂₄N₂O₃: C, 74,98; H, 6,04; N, 6,99.

Gefunden: C, 74,56; H, 6,06; N, 6,80.

Beispiel 11

N-Ethyl-2-[(5-methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin und dessen Maleinsäuresalz



[0126] Zu einem Gemisch von N-{2-[(5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carba-

zol-7-yl)oxy]ethyl]acetamid (0,212 g, 0,53 mmol) in THF (10 ml) wird Boran-Methylsulfid-Komplex (0,14 ml, 1,6 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 16 h lang auf 85°C unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Methanol langsam bis zum Aufhören der Gasentwicklung zugegeben. Die Lösemittel werden unter Vakuum entfernt und Methanol (5 ml) wird zugegeben und dann entfernt. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂/CH₃OH (1 : 5, 15 ml) gelöst. Konz. HCl wird zugegeben und das Gemisch wird 1 h lang auf 65°C erhitzt. Das Gemisch wird von der Wärmequelle entfernt, mit einer wässrigen Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und dann zwischen Wasser und CH₂Cl₂ verteilt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Säulenchromatographie (70 g Silicagel) unter Verwendung von CH₃OH/CH₂Cl₂ (5 : 95) als Elutionsmittel ergab 0,148 g (70%) N-Ethyl-2-[(5-methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin (DC: MeOH/CH₂Cl₂, 5/95, R_f = 0,38); die Umwandlung in das Maleinsäuresalz und Umkristallisieren aus absolutem Ethanol ergaben 0,0223 g des N-Ethyl-2-[(5-methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin-maleinsäuresalzes.

IR (Drift) 1593, 1573, 1485, 1457, 1448, 1351, 1337, 1318, 1257, 1140, 1130, 1031, 866, 748, 721 cm⁻¹;
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,42, 2,5, 3,3, 3,59, 4,43, 4,53, 5,43, 6,41, 6,51, 6,79, 7,09, 7,312, 7,55.

Wasser (KF): 0,24%.

Anal. Berechnet für C₂₅H₂₆N₂O₂·C₄H₄O₄·0,24% Wasser: C, 69,14; H, 6,03; N, 5,56.

Gefunden: C, 68,84; H, 6,12; N, 5,47.

Herstellungsbeispiel 26

7-(2-Chlorethoxy)-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino-[2,3,4-jk]carbazol

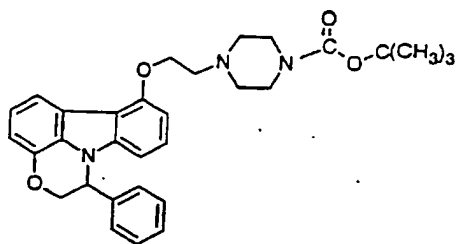
[0127] Zu einem Gemisch von 1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol (3,0 g, 9,96 mmol) und Kaliumcarbonat (6,9 g, 50 mmol) in trockenem DMF (70 ml) wird 1-Brom-2-chlorethan (4,0 ml, 50 mmol) zugegeben. Das Gemisch wird 8,25 h lang auf 85°C erhitzt. Das Gemisch wird dann zwischen Wasser und Et₂O verteilt. Die organische Schicht wird abgetrennt und dreimal mit Wasser (100 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Eine Säulenchromatographie (200 ml Silica) unter Verwendung von CH₂Cl₂/Hexanen (1/1) als Elutionsmittel ergab 3,4 g (94%) 7-(2-Chlorethoxy)-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino-[2,3,4-jk]carbazol.

IR (Drift) 1637, 1585, 1496, 1450, 1431, 1323, 1311, 1265, 1239, 1151, 1041, 790, 738, 718, 700 cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4,04, 4,55, 4,64, 5,5, 6,5, 6,6, 7,0, 7,2, 7,4, 7,9.

Beispiel 12

tert.-Butyl-4-{2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino-[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl}-1-piperazincarboxylat



[0128] Zu einem Gemisch von 7-(2-Chlorethoxy)-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino-[2,3,4-jk]carbazol (0,453 g, 1,24 mmol) in trockenem DMF (6 ml) werden tert.-Butyl-1-piperazincarboxylat (0,232 g, 1,24 mmol, Natriumiodid (0,018 g, 0,124 mmol) und Kaliumcarbonat (0,342 g, 2,48 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 20 h lang auf 85°C erhitzt. Das Gemisch wird dann gekühlt und zwischen Et₂O und Wasser verteilt. Die organische Schicht wird zweimal mit Wasser (200 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Eine Säulenchromatographie (50 ml Silica) unter Verwendung von CH₂Cl₂/CH₃OH (98/2) ergab 0,487 g (76 %) tert.-Butyl-4-{2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino-[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl}-1-piperazincarboxylat; Fp 72°C.

IR (Drift) 1693, 1585, 1496, 1452, 1428, 1365, 1310, 1263, 1241, 1175, 1159, 1151, 1129, 790, 738 cm⁻¹;

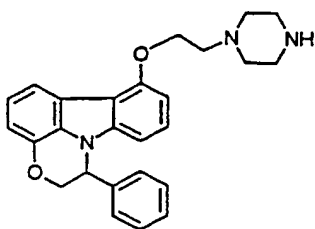
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,5, 2,7, 3,1, 3,5, 4,4, 4,5, 4,6, 5,5, 6,5, 6,6, 7,0, 7,2, 7,4, 7,9.

Anal. Berechnet für C₃₁H₃₅N₃O₄: C, 72,49; H, 6,87; N, 8,18.

Gefunden: C, 72,15; H, 6,90; N, 8,14.

Beispiel 13

1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-2-(1-piperazinyl)ethylether



[0129] Zu einem Gemisch von tert.-Butyl-4-{2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino-[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl}-1-piperazincarboxylat (0,406 g, 0,79 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) wird Trifluoressigsäure (2 ml) gegeben. Das Gemisch wird 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt und dann zwischen CH_2Cl_2 und Wasser verteilt. Die organische Schicht wird mit einer gesättigten Kaliumcarbonatlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Eine Säulenchromatographie (50 ml Silica) unter Verwendung von $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (8/92) mit 2 Tropfen NH_4OH pro 100 ml ergab 0,133 g (35%) 1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-2-(1-piperazinyl)ethylether; Fp 72°C .

IR (Drift) 2936, 2817, 1585, 1497, 1451, 1431, 1322, 1310, 1265, 1240, 1151, 790, 738, 718, 700 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,8, 3,0, 4,4, 4,5, 4,6, 5,5, 6,4, 6,6, 7,0, 7,2, 7,4, 7,9.

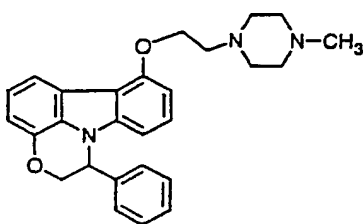
Wasser (KF): 1,64%

Anal. Berechnet für $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1,64\% \text{H}_2\text{O}$: C, 74,28; H, 6,66; N, 9,99.

Gefunden: C, 73,94; H, 6,77; N, 9,82.

Beispiel 14

2-(4-Methyl-1-piperazinyl)ethyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-ether



[0130] Zu einem Gemisch von 7-(2-Chlorethoxy)-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol (0,412 g, 1,13 mmol) in trockenem DMF (10 ml) werden N-Methylpiperazin (0,125 ml, 1,13 mmol), Natriumiodid (0,17 g, 1,13 mmol) und Kaliumcarbonat (0,312 g, 2,26 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 20 h lang auf 85°C erhitzt. Das Gemisch wird dann gekühlt und zwischen Wasser und CH_2Cl_2 verteilt. Die organische Schicht wird abgetrennt und zweimal mit Wasser (200 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Eine Säulenchromatographie (50 ml Silica) unter Verwendung von $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (8/92) mit 2 Tropfen NH_4OH pro 100 ml ergab 0,156 g (32%) 2-(4-Methyl-1-piperazinyl)ethyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-ether; Fp 57°C .

IR (Drift) 2934, 2793, 1585, 1496, 1451, 1323, 1311, 1283, 1264, 1240, 1177, 1167, 1150, 790, 737 cm^{-1} ;

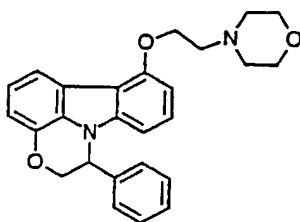
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,35, 2,6, 2,8, 3,1, 4,4, 4,5, 4,6, 5,5, 6,4, 6,6, 7,0, 7,2, 7,4, 7,9.

Wasser (KF), 1,33%.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1,33\% \text{H}_2\text{O}$: C, 74,84; H, 6,89; N, 9,70. Gefunden: C, 74,90; H, 6,93; N, 9,58.

Beispiel 15

2-(4-Morpholinyl)ethyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-ether



[0131] Zu einem Gemisch von 7-(2-Chlorethoxy)-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol (0,278 g, 0,764 mmol) in trockenem DMF (10 ml) werden Morpholin (0,133 g, 1,53 mmol), Natriumiodid (0,114 g, 0,764

mmol) und Kaliumcarbonat (0,211 g, 1,53 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 6 h lang auf 100°C erhitzt. Das Gemisch wird von der Wärmequelle entfernt und 3 Tage lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird dann zwischen Wasser und Et₂O verteilt. Die Schichten werden getrennt und die organische Schicht wird zweimal mit Wasser (50 ml) gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Eine Säulenchromatographie (50 ml Silica) unter Verwendung von CH₂Cl₂/Aceton/Hexanen (7 : 2 : 1) ergab 0,192 g (61%) 2-(4-Morpholinyl)ethyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-ether.

IR (Drift) 1585, 1497, 1451, 1350, 1323, 1311, 1265, 1240, 1151, 1116, 1040, 790, 738, 718, 699 cm⁻¹;

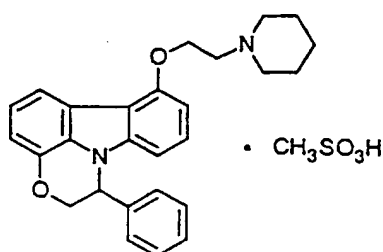
¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,7, 3,1, 3,8, 4,4, 4,5, 4,6, 5,5, 6,5, 6,6, 7,0, 7,2, 7,4, 7,9.

Anal. Berechnet für C₂₆H₂₆N₃: C, 75,34; H, 6,32; N, 6,76.

Gefunden: C, 74,94; H, 6,31; N, 6,69.

Beispiel 16

1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-2-(1-piperidinyl)ethylether und dessen Methansulfonsäuresalz



[0132] Zu einem Gemisch von 7-(2-Chlorethoxy)-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol (0,28 g, 0,769 mmol) in trockenem DMF (6 ml) werden Natriumiodid 0,09 g, 0,6 mmol), Kaliumcarbonat (0,207 g, 1,5 mmol) und Piperidin (0,13 g, 1,5 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 6 h lang auf 70°C erhitzt und dann 18 h lang auf Raumtemperatur erhitzt. Das Gemisch wird dann zwischen Wasser und Ether verteilt. Die Etherschicht wird dreimal mit Wasser (80 ml) gewaschen. Die organische Schicht wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Eine Säulenchromatographie (50 ml Silicagel) unter Verwendung von 1% Methanol in CH₂Cl₂ als Elutionsmittel ergab 1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-2-(1-piperidinyl)ethylether (DC: Aceton/Hexan, 20/80, R_f = 0,42), der in das Methansulfonatsalz umgewandelt wird, wobei 0,134 g (34%) 1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-2-(1-piperidinyl)ethylether erhalten werden.

IR (Drift) 1585, 1497, 1451, 1323, 1311, 1260, 1239, 1225, 1198, 1179, 1151, 1038, 790, 768, 740 cm⁻¹;

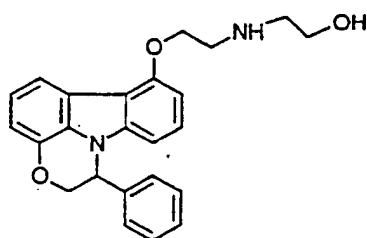
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,7, 2,0, 2,9, 3,0, 3,7, 3,8, 4,5, 4,6, 4,8, 5,5, 6,5, 6,7, 7,0, 7,2, 7,4, 7,7.

Anal. Berechnet für C₂₇H₂₈N₂O₂·CH₄O₃S·2,92% H₂O: C, 64,19; H, 6,48; N, 5,35.

Gefunden: C, 64,01; H, 6,52; N, 5,29.

Beispiel 17

2-({2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl}amino)-1-ethanol



[0133] Zu einem Gemisch von 7-(2-Chlorethoxy)-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol (0,273 g, 0,751 mmol) in trockenem DMF (10 ml) werden Natriumiodid (0,113 g, 0,751 mmol), Kaliumcarbonat (0,207 g, 1,5 mmol) und Ethanamin (0,046 g, 0,751 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 17 h lang auf 85°C erhitzt. Die Temperatur wird dann auf 90 °C erhöht und das Gemisch wird weiter 5 h lang gerührt. Das Gemisch wird dann auf Raumtemperatur gekühlt und zwischen Wasser und Ether verteilt. Die organische Schicht wird zweimal mit Wasser (50 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Eine Säulenchromatographie (50 ml Silicagel) unter Verwendung von 5% Methanol in CH₂Cl₂ ergab 0,123 g (42%) 2-({2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl}amino)-1-ethanol.

IR (Drift) 1584, 1495, 1451, 1351, 1324, 1310, 1267, 1242, 1153, 1086, 1041, 791, 742, 720, 702 cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,0, 3,3, 3,7, 4,4, 4,5, 4,6, 5,5, 6,5, 6,7, 7,0, 7,2, 7,4, 7,8.

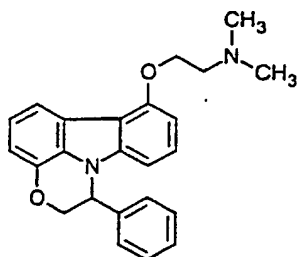
Wasser (KF), 0,96%

Anal. Berechnet für C₂₄H₂₄N₂O₃·0,96% H₂O: C, 73,49; H, 6,27; N, 7,14.

Gefunden: C, 73,61; H, 6,32; N, 7,10.

Beispiel 18

N,N-Dimethyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin

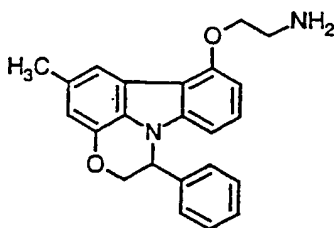


[0134] Zu einem Gemisch von 2-Chlorethyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-ether (0,248 g, 0,68 mmol) in trockenem DMF (10 ml) werden Kaliumcarbonat (0,376 g, 2,7 mmol), Natriumiodid (0,101 g, 0,68 mmol) und 2 M Dimethylamin in THF (0,68 ml, 1,36 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 48 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird dann zwischen Wasser und Et₂O verteilt. Die organische Schicht wird dreimal mit Wasser (100 ml) gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Eine Säulenchromatographie (50 ml Silica) unter Verwendung von CH₂Cl₂ und anschließendes Trocknen der entsprechenden Fraktionen unter Wasserstrahlvakuum ergaben 0,020 g (8%) N,N-Dimethyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin; Fp 117–118°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,82, 3,43, 4,47, 4,60, 4,49, 6,45, 6,61, 6,94, 7,11, 7,32, 7,75.

Beispiel 19

2-[(5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin



[0135] Zu einem Gemisch von 2-[(5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]acetonitril (0,66 g, 1,86 mmol) in trockenem THF (120 ml) wird Boran-Methylsulfid-Komplex (0,53 ml, 5,6 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 18 h lang auf 85°C unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Gemisch wird von der Wärmequelle entfernt und Methanol wird langsam bis zum Aufhören der Gasentwicklung zugegeben. Die Lösemittel werden unter Vakuum entfernt und Methanol (5 ml) wird zugegeben und erneut entfernt. Der Rückstand wird in CH₂Cl₂/CH₃OH (1 : 2 15 ml) gelöst. Konz. HCl (2 ml) wird zugegeben und das Gemisch wird 1 h lang auf 65°C erhitzt. Das Gemisch wird von der Wärmequelle entfernt und mit einer wässrigen Kaliumcarbonatlösung neutralisiert und dann zwischen Wasser und CH₂Cl₂ verteilt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Eine Säulenchromatographie (70 g Silicagel) unter Verwendung von CH₃OH/CH₂Cl₂ (4 : 96) als Elutionsmittel ergab 0,444 g (67%) der Titelverbindung.

IR (Drift) 1593, 1576, 1487, 1448, 1335, 1313, 1261, 1162, 1138, 1129, 1022, 838, 779, 750, 702 cm⁻¹;

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,30, 4,25, 4,46, 4,57, 5,48, 6,42, 6,59, 6,93, 7,15, 7,32, 7,83.

Anal. Berechnet für C₂₃H₂₂N₂O₂: C, 77,07; H, 6,19; N, 7,82.

Gefunden: C, 76,62; H, 6,29; N, 7,68.

Herstellungsbeispiel 27

4-Chlorbutyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-ether

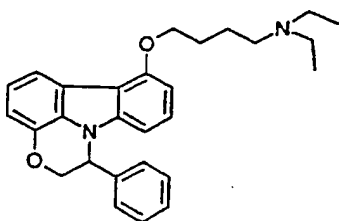
[0136] Zu einem Gemisch von 1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol (0,5 g, 1,66 mmol) in trockenem DMF (5 ml) werden Kaliumcarbonat (1,15 g, 8,3 mmol) und 1-Brom-4-chlorbutan (1,4 g, 8,3 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 4 h lang unter Argon auf 85°C erhitzt. Das Gemisch wird dann auf Raumtemperatur gekühlt und mit Wasser (50 ml) versetzt. Das Gemisch wird in einen Scheidetrichter überführt und zwischen Wasser und Ether verteilt. Die Etherschicht wird mit Wasser (50 ml) gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Die Etherfiltrate werden dann eingengt. Eine Säulenchromatographie (50 ml

Silica) unter Verwendung von Hexanen und anschließend Hexanen/Methylenchlorid (1 : 1) ergab 0,373 g (57%) der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,16, 3,58, 3,71, 4,28, 4,50, 4,60, 5,52, 6,43, 6,62, 6,95, 7,16, 7,34, 7,84.

Beispiel 20

N,N-Diethyl-N-{4-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]butyl}amin



[0137] Zu einem Gemisch von 4-Chlorbutyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-ether (0,36 g, 0,9 mmol) in trockenem DMF (10 ml) werden Kaliumcarbonat (0,63 g, 4,6 mmol), Diethylamin (0,48 ml, 6 mmol) und Natriumiodid (0,135 g, 0,9 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 20 h lang auf 50°C erhitzt. Das Gemisch wird dann auf Raumtemperatur gekühlt und zwischen Wasser und Ether verteilt. Die Etherschicht wird zweimal mit Wasser (50 ml) gewaschen und dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Eine Säulenchromatographie (60 ml Silica) unter Verwendung von 5% Methanol in Methylenchlorid als Elutionsmittel ergab 0,127 g (33%) der Titelverbindung.

IR (flüssig) 2967, 2933, 1587, 1496, 1458, 1451, 1431, 1323, 1311, 1264, 1239, 1152, 1042, 790, 737 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,11, 1,87, 1,99, 2,68, 4,24, 4,50, 4,60, 5,51, 6,42, 6,62, 6,94, 7,17, 7,34, 7,85.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 78,47; H, 7,53; N, 6,54.

Gefunden: C, 78,27; H, 7,68; N, 6,47.

Herstellungsbeispiel 28

3-Chlorpropyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-ether

[0138] Zu einem Gemisch von 1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol (0,82 g, 2,7 mmol) in trockenem DMF (12 ml) werden 1-Brom-3-chlorpropan (1,28 g, 8,1 mmol) und Kaliumcarbonat (1,12 g, 8,1 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 6 h lang auf 80°C erhitzt. Das Gemisch wird dann 18 h lang bei Raumtemperatur und anschließend weitere 6 h lang bei 80°C gerührt. Das Gemisch wird zwischen Wasser und CH_2Cl_2 verteilt. Die organische Schicht wird dreimal mit Wasser (100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wird dann über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Eine Säulenchromatographie (60 ml Silica) unter Verwendung von Hexanen/ CH_2Cl_2 (1 : 1) als Elutionsmittel ergab ein Öl, das unter Verwendung von Hexanen/ CH_2Cl_2 (60/40) als Elutionsmittel chromatographiert wurde (60 ml Silica), wobei 0,454 g (44%) der Titelverbindung erhalten wurden.

IR (Drift) 1585, 1497, 1451, 1349, 1323, 1311, 1263, 1239, 1178, 1150, 1040, 790, 737, 718, 699 cm^{-1} ;

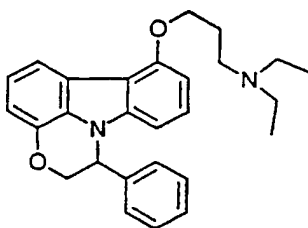
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,44, 3,54, 3,90, 4,29, 4,39, 4,5, 4,6, 5,5, 6,4, 6,65, 6,95, 7,16, 7,34, 7,79.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$: C, 73,11; H, 5,34; N, 3,71; Cl, 9,38.

Gefunden: C, 70,92; H, 5,32; N, 3,55.

Beispiel 21

N,N-Diethyl-N-{3-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]propyl}amin



[0139] Zu einem Gemisch von 3-Chlorpropyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-ether (0,45 g, 1,2 mmol) in trockenem DMF (10 ml) werden Diethylamin (1,2 ml, 12 mmol) und Natriumiodid (0,18 g, 1,2 mmol) gegeben. Das Gemisch wird über Nacht auf 50°C erhitzt. Das Gemisch wird zwischen Wasser und CH_2Cl_2 verteilt. Die Schichten werden getrennt und die organische Schicht wird mit Kochsalzlösung (50 ml) und anschließend Wasser (100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wird über wasserfreiem Natriumsulfat ge-

trocknet, filtriert und eingeengt. Eine Säulenchromatographie mit Silicagel (60 ml) unter Verwendung von $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3/97) als Elutionsmittel ergab 0,216 g (43%) der Titelverbindung.

IR (flüssig) 2968, 1587, 1496, 1459, 1451, 1431, 1324, 1312, 1265, 1240, 1179, 1152, 791, 738 cm^{-1} ;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,12, 2,18, 2,66, 2,85, 4,25, 4,4, 4, 5,51, 6,4, 6,63, 6,94, 7,16, 7,32, 7,86.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2 + 0,27\% \text{H}_2\text{O}$: C, 78,02; H, 7,30; N, 6,74. Gefunden: C, 77,41; H, 7,34; N, 6,70.

Herstellungsbeispiel 29

2-Chlorethyl(1R)-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-ether

[0140] Zu einem Gemisch von (1R)-1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-ol (3, 67 g, 12, 19 mmol) in DMF (90 ml) werden Kaliumcarbonat (8,4 g, 60,9 mmol) und 1-Brom-2-chlorethan (5,0 ml, 60,9 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 24 h lang auf 85°C erhitzt. Die Temperatur wird dann auf 95°C erhöht und es wird 4 h lang erhitzt. Mechanisches Rühren wird durchgeführt und das Reaktionsgemisch wird weitere 1,5 h lang erhitzt. Das Gemisch wird dann zwischen Wasser und Et_2O verteilt. Die Schichten werden getrennt und die organische Schicht wird mit Wasser (100 ml) gewaschen. Die organische Schicht wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Eine Säulenchromatographie auf Silicagel unter Verwendung von Hexan/ CH_2Cl_2 (60/40) ergab 2,4 g (54%) der Titelverbindung.

IR (Drift) 1637, 1585, 1497, 1450, 1431, 1323, 1311, 1265, 1239, 1151, 1040, 790, 738, 718, 700 cm^{-1} ;

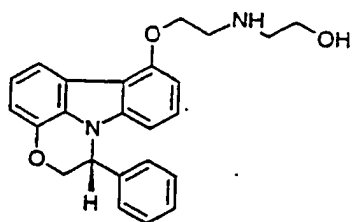
$[\alpha]_D^{25} = -86^\circ$ (c 0,85, Methylchlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,85, 4,02, 4,5, 4,6, 5,51, 6,45, 6,60, 6,96, 7,16, 7,34, 7,91.

Anal. Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$: C, 72,62; H, 4,99; N, 3,85, Cl, 9,74. Gefunden: C, 69,28; H, 4,95; N, 3,55.

Beispiel 22

[(2-[(1R)-1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl]-oxy)-ethyl]amino]ethanol



[0141] Zu einem Gemisch von 2-Chlorethyl(1R)-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-ether in DMF (20 ml) werden Natriumiodid (1,0 g, 6,7 mmol), Kaliumcarbonat (2,0 g, 14,5 mmol) und Ethanolamin (0,42 ml, 7,0 mmol) gegeben. Das Gemisch wird 18 h lang auf 85°C erhitzt. Das Gemisch wird dann zwischen Wasser und CH_2Cl_2 verteilt. Die Schichten werden getrennt und die organische Schicht wird zweimal mit Wasser (200 ml) gewaschen. Die organische Schicht wird über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Eine Säulenchromatographie mit Silicagel (60 ml) unter Verwendung von $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2/98) und eine anschließende erneute Rechromatographie mit $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{NH}_4\text{OH}$ (4/96/0,1) ergaben 0,62 g (24%) der Titelverbindung.

IR (Drift) 1585, 1496, 1451, 1348, 1323, 1311, 1265, 1239, 1151, 1070, 1041, 790, 738, 718, 699 cm^{-1} ;

Wasser (KF): 0,73.

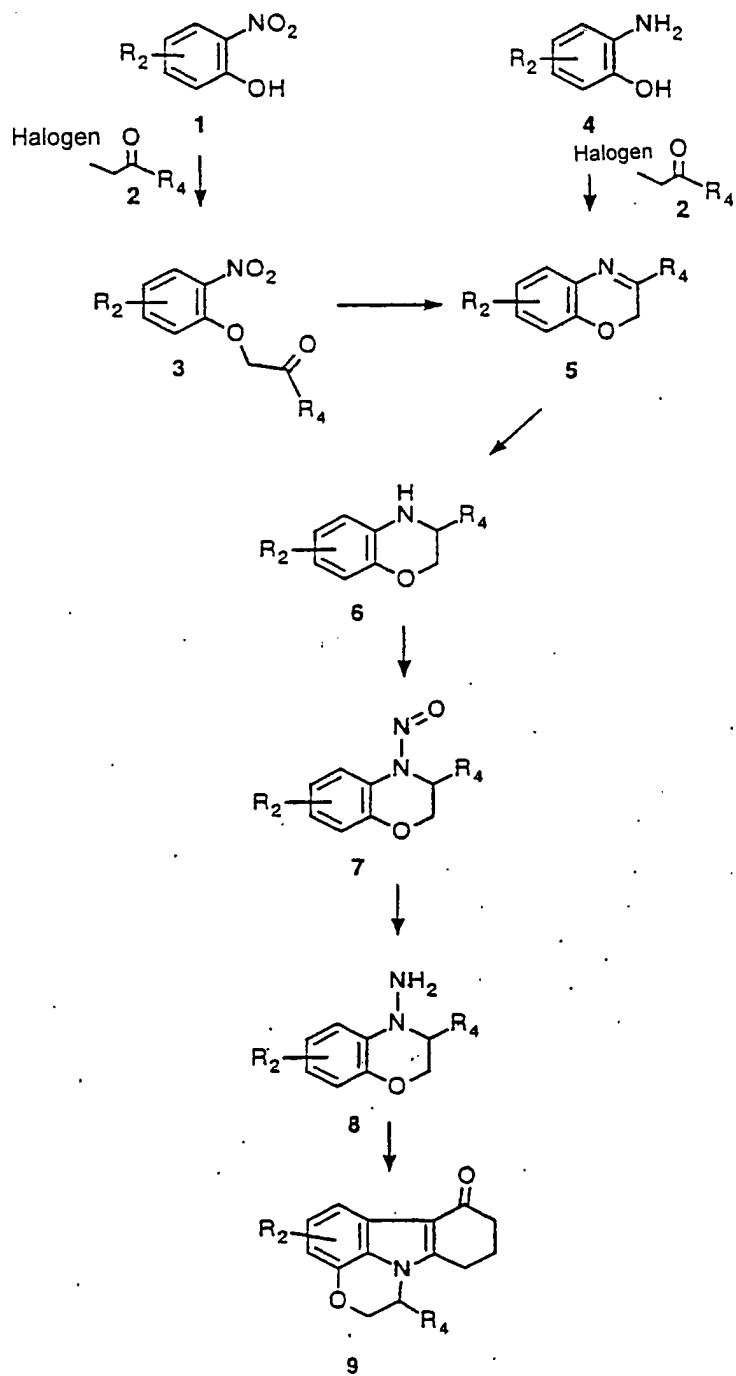
$[\alpha]_D^{25} = -78^\circ$ (c 0,77, Methylenchlorid).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,97, 3,24, 3,71, 4,33, 4,49, 4,60, 5,51, 6,44, 6,63, 6,95, 7,16, 7,33, 7,80.

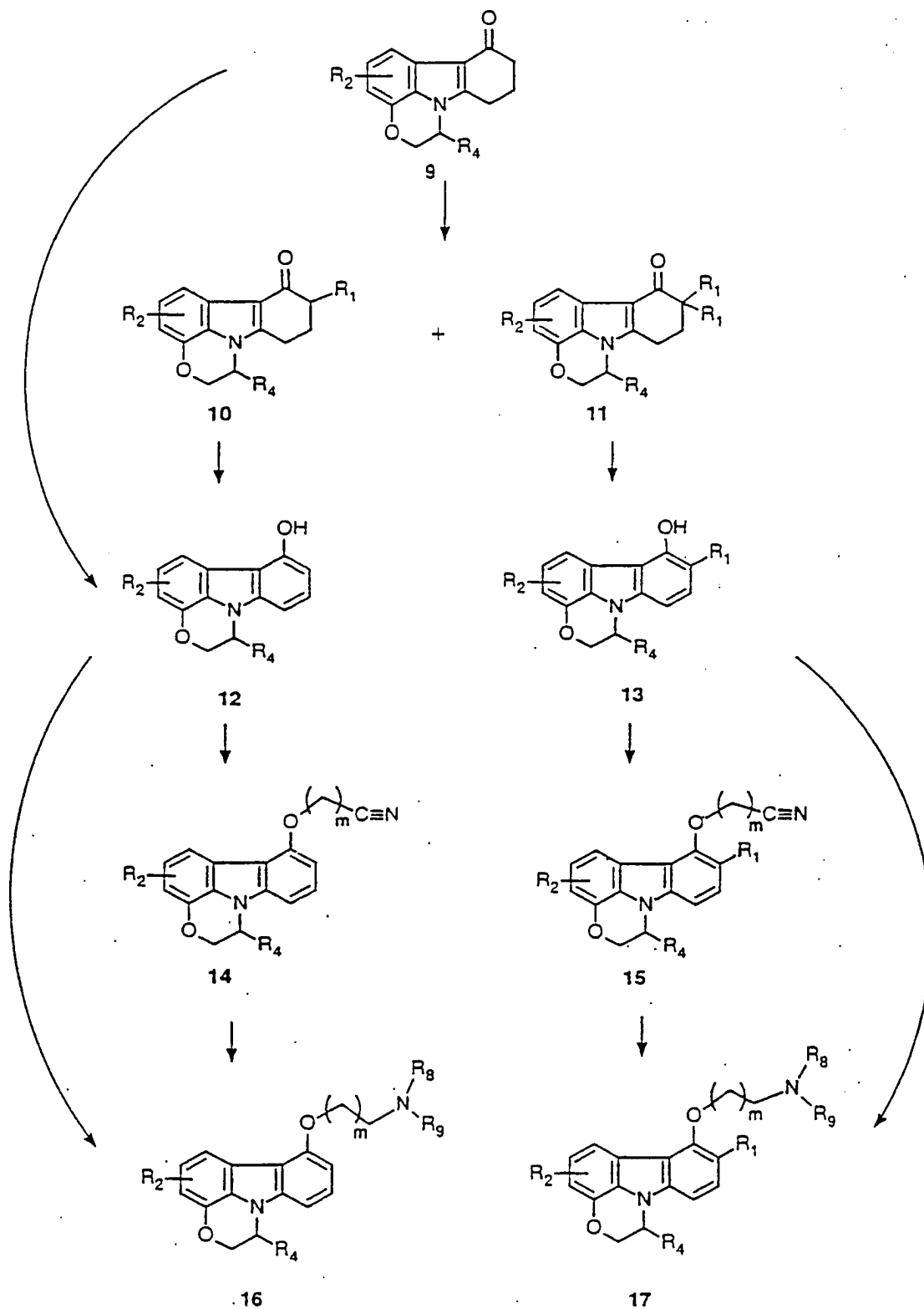
Anal. Berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ mit 0,73% H_2O : C, 74,21; H, 6,23; N, 7,21.

Gefunden: C, 73,51; H, 6,47; N, 7,04.

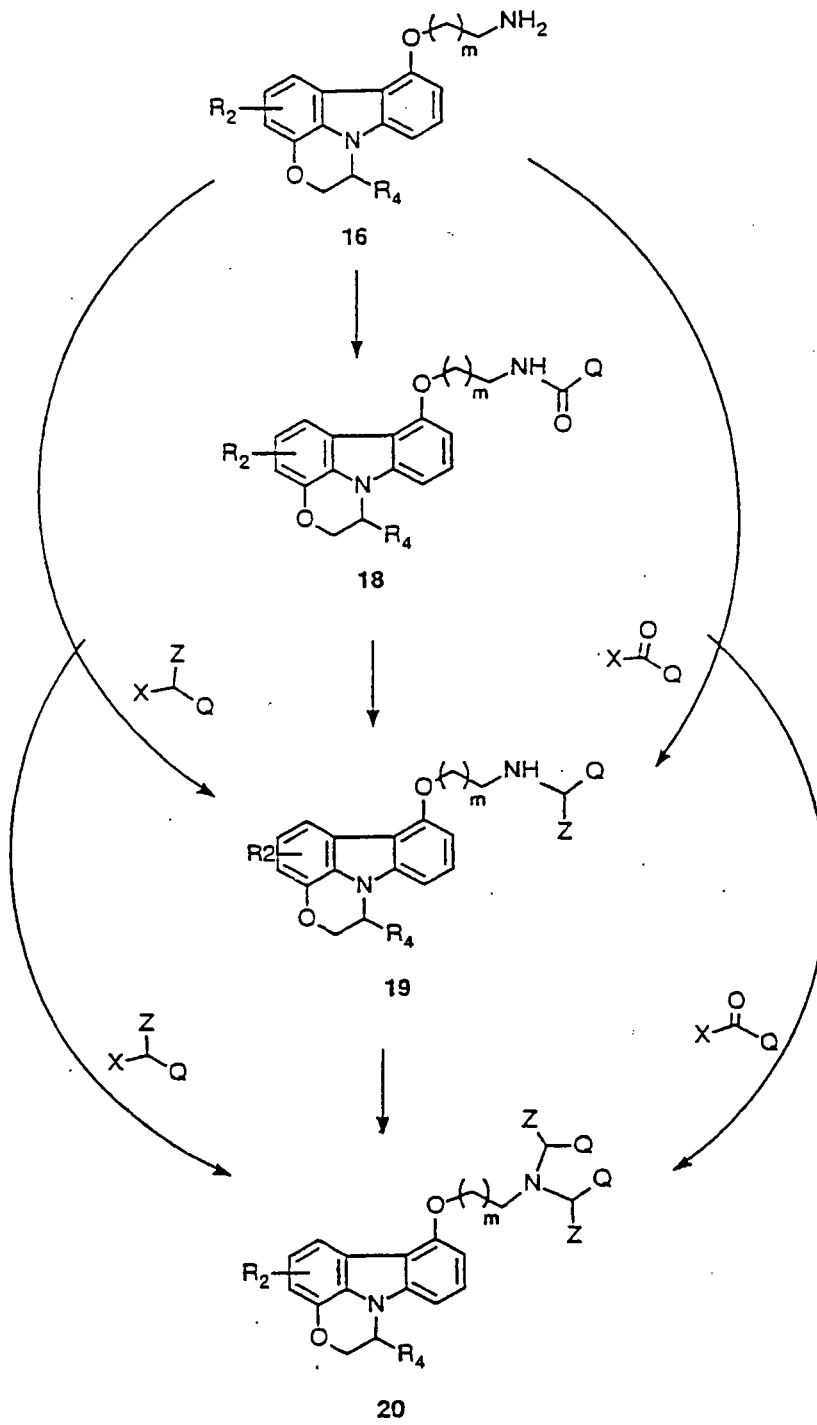
REAKTIONSSCHEMA A



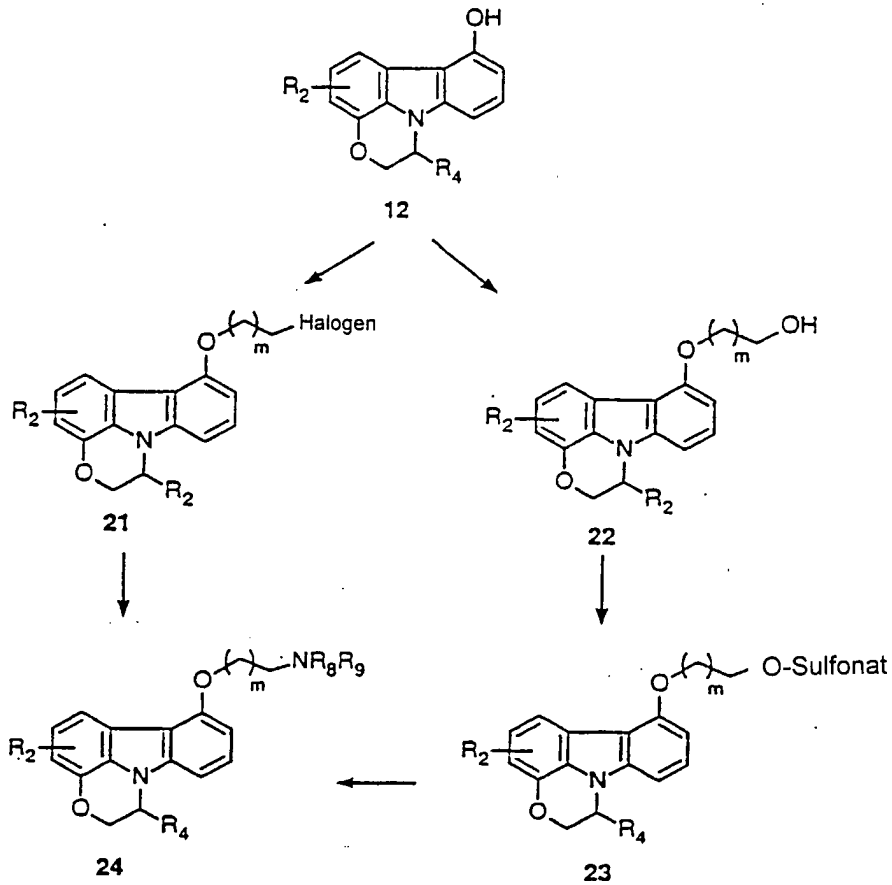
REAKTIONSSCHEMA B



REAKTIONSSCHEMA C

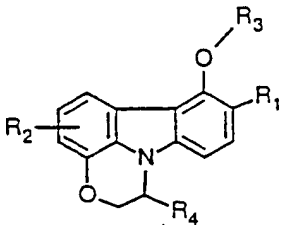


REAKTIONSSCHEMA D



Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



I

oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben, worin

R_1

- (a) H,
- (b) Halogen oder
- (c) C_{1-6} -Alkyl ist;

R_2

- (a) H,
- (b) Halogen,
- (c) -OH,
- (d) -CN,
- (e) -CH₃,
- (f) -O(C_{1-6} -Alkyl),
- (g) C_{1-6} -Alkyl,
- (h) C_{3-6} -Cycloalkyl,
- (i) -NR₅R₆,
- (k) -CONR₅R₆,

(k) $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$,

(l) $-\text{COOR}_7$ oder

(m) Phenyl, das optional substituiert ist mit Halogen, OH, $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})$ oder $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, ist;

R_3

(a) $-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}_8\text{R}_9$, worin die $-(\text{CH}_2)_m$ -Kette mit einem oder zwei Resten von $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_{3-6}\text{-Cycloalkyl}$ substituiert sein kann, ist;

R_4

(a) Aryl oder

(b) Heteroaryl ist,

wobei Aryl Phenyl oder Naphthyl, das optional mit einem oder mehreren Resten R_{10} substituiert ist, ist,

wobei Heteroaryl ein Rest eines 5- oder 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen Rings mit einem oder zwei Heteroatomen, die jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe von Sauerstoff, Schwefel und $\text{N}(\text{X})$, ist oder ein Rest eines 9- oder 10-gliedrigen orthokondensierten bicyclischen aromatischen Rings mit einem, zwei oder drei Heteroatomen, die jeweils ausgewählt sind aus der Gruppe von Sauerstoff, Schwefel und $\text{N}(\text{X})$, ist, wobei X nicht vorhanden, H oder $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ ist, wobei die Kohlenstoffatome von Heteroaryl mit einem oder mehreren Resten R_{10} substituiert sein können;

wobei R_5 und R_6 unabhängig voneinander

(a) H,

(b) $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ oder

(c) $\text{C}_{3-6}\text{-Cycloalkyl}$ sind;

wobei R_7

(a) H,

(b) $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$ oder

(c) $(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})\text{phenyl}$, wobei Phenyl mit R_{10} substituiert sein kann, ist;

wobei R_8 und R_9 unabhängig voneinander

(a) H,

(b) $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$,

(c) $\text{C}_{3-6}\text{-Cycloalkyl}$,

(d) $\text{C}_{2-4}\text{-Alkyl}$, das substituiert ist mit $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})\text{-NR}_{11}\text{R}_{12}$ oder $-\text{CO}_2\text{R}_5$,

(e) $-\text{CHO}$, mit dem Vorbehalt, dass nur einer der Reste R_8 und R_9 CHO und der andere Wasserstoff ist,

(f) $-(\text{CH}_2)_m\text{-Phenyl}$, wobei das Phenyl mit Halogen substituiert sein kann, sind oder

(g) R_8 und R_9 zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden, wobei der heterocyclische Ring optional ein bis zwei zusätzliche Heteroatome, die ausgewählt sind aus der Gruppe von Sauerstoff, Schwefel und $\text{N}(\text{Y})$, aufweist und wobei die Kohlenstoffatome des heterocyclischen Rings optional mit einem oder zwei Resten R_{13} substituiert sind,

wobei Y nicht vorhanden oder R_{14} ist;

wobei R_{10}

(a) Halogen,

(b) $-\text{OH}$,

(c) $-\text{CN}$,

(d) $-\text{CF}_3$,

(e) $-\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl})$,

(f) $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$,

(g) $\text{C}_{3-6}\text{-Cycloalkyl}$,

(h) $-\text{NR}_5\text{R}_6$,

(i) $-\text{CONR}_5\text{R}_6$,

(j) $-\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$,

(k) $-\text{COOR}_7$ oder

(l) Phenyl, das optional substituiert ist mit Halogen, OH, $\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})$ oder $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, ist;

wobei R_{11} und R_{12} unabhängig voneinander

(c) H oder

(d) $\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl}$ sind;

wobei R_{13}

(a) $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$,

(b) $\text{C}_{3-6}\text{-Cycloalkyl}$,

(c) $\text{C}_{2-4}\text{-Alkyl}$, das substituiert ist mit $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})\text{-NR}_{10}\text{R}_{11}$ oder $-\text{CO}_2\text{R}_5$,

(d) $-\text{OH}$ oder

(e) Oxo(=O) ist;

wobei R_{14}

(a) H,

- (b) C₁₋₆-Alkyl,
 - (c) C₃₋₆-Cycloalkyl,
 - (d) C₂₋₄-Alkyl, das substituiert ist mit -OH, -O(C₁₋₄-Alkyl), -O(C₁₋₄-Alkyl)-NR₁₀R₁₁ oder -CO₂R₅,
 - (e) -COOR₇,
 - (f) -OH oder
 - (g) Oxo(=O) ist;
- und m 2, 3 oder 4 ist.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ H, C₁₋₄-Alkyl oder Cl ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ H ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₁ Cl ist.

5. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₂ H, C₁₋₄-Alkyl oder Halogen ist.

6. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₂ H ist.

7. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₂ CH₃ ist.

8. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₂ Cl oder F ist.

9. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₃ (CH₂)₂-NR₈R₉ ist, worin R₈ und R₉ unabhängig voneinander

- (a) H,
- (b) C₁₋₄-Alkyl,
- (c) C₂₋₄-Alkyl, das mit -OH substituiert ist,
- (d) CHO, mit dem Vorbehalt, dass nur einer der Reste von R₈ und R₉ -CHO und der andere Wasserstoff ist, bedeuten oder R₈ und R₉ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind,
- (e) Piperidin,
- (f) Pyrrolidin,
- (g) Morpholin,
- (h) Thiomorpholin oder
- (i) Piperazin, wobei eines der Stickstoffatome mit H, C₁₋₄-Alkyl oder CO₂(C₁₋₄-Alkyl) substituiert ist, bilden.

10. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₃ -(CH₂)₂-NR₈R₉ ist, worin R₈ und R₉ unabhängig voneinander H, Methyl, Ethyl, Ethanol, Isopropyl oder CHO mit dem Vorbehalt, dass nur einer der Reste von R₈ und R₉ CHO und der andere Wasserstoff ist, bedeuten oder R₈ und R₉ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, 1-Piperazinyl, 4-Methyl-1-piperazinyl, 4-tert.-Butyl-1-piperazincarboxylat, 4-Morpholinyl, 1-Piperidinyl, 1-Pyrrolidin bilden.

11. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₄ Phenyl ist.

12. Verbindung nach Anspruch 1, worin R₄ Pyridyl, Thiophen, Benzothiophen, Benzofuran, Benzimidazol, Imidazol oder Thiazol ist.

13. Verbindung nach Anspruch 3, worin R₂ H oder CH₃ ist.

14. Verbindung nach Anspruch 13, worin R₄ Phenyl ist.

15. Verbindung nach Anspruch 14, worin R₄ Pyridyl, Thiophen, Benzothiophen, Benzofuran, Benzimidazol, Imidazol oder Thiazol ist.

16. Verbindung nach Anspruch 15, worin R₃ (CH₂)₂-NR₈R₉ ist, worin R₈ und R₉ unabhängig voneinander

- (a) H,
- (b) C₁₋₄-Alkyl,
- (c) C₂₋₄-Alkyl, das mit -OH substituiert ist,
- (d) CHO, mit dem Vorbehalt, dass nur einer der Reste von R₈ und R₉ -CHO und der andere Wasserstoff ist, bedeuten oder

- R₈ und R₉ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind,
 (e) Piperidin,
 (f) Pyrrolidin,
 (g) Morpholin,
 (h) Thiomorpholin oder
 (i) Piperazin, wobei eines der Stickstoffatome mit H, C₁₋₄-Alkyl oder CO₂(C₁₋₄-Alkyl) substituiert ist, bilden.

17. Verbindung nach Anspruch 15, worin R₃ -(CH₂)₂-NR₈R₉ ist, worin R₈ und R₉ unabhängig voneinander H, Methyl, Ethyl, Ethanol, Isopropyl oder CHO mit dem Vorbehalt, dass in diesem Fall nur einer der Reste von R₈ und R₉ CHO und der andere Wasserstoff ist, bedeuten oder R₈ und R₉ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, 1-Piperazinyl, 4-Methyl-1-piperazinyl, 4-tert.-Butyl-1-piperazincarboxylat, 4-Morpholinyl, 1-Piperidinyl, 1-Pyrrolidin bilden.

18. Verbindung nach Anspruch 15, worin R₃ -(CH₂)₃-NR₈R₉ ist, worin R₈ und R₉ unabhängig voneinander H, Methyl, Ethyl, Ethanol, Isopropyl oder CHO mit dem Vorbehalt, dass in diesem Fall nur einer der Reste von R₈ und R₉ CHO und der andere Wasserstoff ist, bedeuten oder R₈ und R₉ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, 1-Piperazinyl, 4-Methyl-1-piperazinyl, 4-tert.-Butyl-1-piperazincarboxylat, 4-Morpholinyl, 1-Piperidinyl, 1-Pyrrolidin bilden.

19. Verbindung nach Anspruch 15, worin R₃ -(CH₂)₄-NR₈R₉ ist, worin R₈ und R₉ unabhängig voneinander H, Methyl, Ethyl, Ethanol, Isopropyl oder CHO mit dem Vorbehalt, dass in diesem Fall nur einer der Reste von R₈ und R₉ CHO und der andere Wasserstoff ist, bedeuten oder R₈ und R₉ zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, 1-Piperazinyl, 4-Methyl-1-piperazinyl, 4-tert.-Butyl-1-piperazincarboxylat, 4-Morpholinyl, 1-Piperidinyl, 1-Pyrrolidin bilden.

20. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich

- (S)-(+)-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin,
- (R)-(-)-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin,
- N,N-Diethyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin,
- [(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin,
- N-Isopropyl-N-{2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl}amin,
- N-Ethyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin,
- 2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethylformamid,
- N-Methyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin,
- 2-[(8-Chlor-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin,
- 2-[(5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin,
- N-Ethyl-2-[(5-methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin,
- tert.-Butyl-4-{2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl}-1-piperazincarboxylat,
- 1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-2-(1-piperazinyl)ethylether,
- 2-(4-Methyl-1-piperazinyl)ethyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-ether,
- 2-(4-Morpholinyl)ethyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-ether,
- 1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-2-(1-piperidinyl)ethylether,
- 2-[(2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl amino)-1-ethanol,
- N,N-Dimethyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin,
- 2-[(5-Methyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin,
- N,N-Diethyl-N-{4-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]butyl}amin,
- N,N-Diethyl-N-{3-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]propyl}amin,
- [(2-[(1R)-1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl]oxy)ethyl]aminojethanol oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

21. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich

- (R)-(-)-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin,
- (R)-(-)-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin-methansulfonsäuresalz,
- [(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin,
- [(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin-methansulfonsäuresalz,
- N-Methyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin,
- N-Methyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanaminmaleat,
- 2-[(8-Chlor-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin-methansulfonsäuresalz,

- h) 2-[(4-Methyl-1-piperazinyl)ethyl-1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl-ether oder
i) 2-[(2-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethyl)amino]-1-ethanol.

22. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich

- a) (R)-(-)-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin,
b) (R)-(-)-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin-methansulfonsäuresalz,
c) N-Methyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanamin oder
d) N-Methyl-2-[(1-phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]-1-ethanaminmaleat.

23. Verbindung nach Anspruch 1, nämlich

- a) (R)-(-)-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin oder
b) (R)-(-)-[(1-Phenyl-1,2-dihydro[1,4]oxazino[2,3,4-jk]carbazol-7-yl)oxy]ethanamin-methansulfonsäuresalz.

24. Verbindung nach Anspruch 1 zur Behandlung einer Erkrankung oder Störung bei einem Säugetier, an der der 5-HT-Rezeptor beteiligt ist und wobei eine Modulation der 5-HT-Funktion gewünscht wird.

25. Verbindung nach Anspruch 24, wobei der Rezeptor ein 5-HT₆-Rezeptor ist.

26. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Säugetiers mit einer Erkrankung oder Störung, die aus Angstzuständen, Depression, Schizophrenie, einer stressbezogenen Erkrankung, Panikstörungen, einer Phobie, Obsessionszwangsstörungen, posttraumatischem Stresssyndrom, einer Immunschwäche, Psychose, Paraphrenie, Manie, krampfartigen Störungen, Persönlichkeitsstörungen, Migränekopfschmerz, Arzneimittelmisbrauch, Alkoholismus, Fettsucht, Essstörungen und Schlafstörungen ausgewählt ist.

27. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Säugetiers mit einer Erkrankung oder Störung, die aus psychotischen, affektiven, vegetativen und psychomotorischen Symptomen von Schizophrenie und extrapyramidal-motorischen Nebenwirkungen anderer antipsychotischer Arzneimittel ausgewählt ist.

28. Verwendung nach Anspruch 26, wobei die Erkrankung Angstzustände, Fettsucht, Depression oder eine stressbezogene Erkrankung sind.

29. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung eines Säugetiers mit einer Erkrankung, die aus Fettsucht, Depression, Schizophrenie, einer schizophrenieähnlichen Störung, schizoaffektiven Störungen, Wahnstörungen, einer stressbezogenen Erkrankung (beispielsweise allgemeiner Angststörung), Panikstörungen, einer Phobie, obsessiver Zwangsstörung, einem posttraumatischen Stresssyndrom, einer Immunschwäche, einem stressinduzierten Problem mit dem Harn-, Magendarm- oder kardiovaskulären System (beispielsweise Stressinkontinenz), neurodegenerativen Störungen, Autismus, durch Chemotherapie induziertem Erbrechen, Hypertonie, Migränekopfschmerzen, Clusterkopfschmerzen, sexueller Dysfunktion bei einem Säugetier (beispielsweise einem Menschen), einer Suchtstörung und einem Entzugssyndrom, einer Einstellungsstörung, einer altersbedingten Lern- und mentalen Störung, Anorexia nervosa, Apathie, einer Aufmerksamkeitsdefizitstörung aufgrund des allgemeinen medizinischen Zustands, einer Aufmerksamkeitsdefizithyperaktivitätsstörung, Verhaltensstörungen (einschließlich Unruhe in Zuständen, die mit einer verringerten Wahrnehmung verbunden sind (beispielsweise Demenz, mentale Retardierung oder Delirium)), bipolaren Störungen, Bulimia nervosa, chronischem Ermüdungssyndrom, Verhaltensstörungen, zylothymen Störungen, dysthymen Störungen, Fibromyalgie und anderen somatoformen Störungen, allgemeinen Angststörungen, einer Inhalationsstörung, einer Intoxikationsstörung, Bewegungsstörungen (beispielsweise Chorea Huntington oder tardive Dyskinesie), einer Trotz(oppositional defiant)-Störung, peripherer Neuropathie, einer posttraumatischen Stressstörung, einer prämenstruellen nervösen Störung, einer psychotischen Störung (Störungen kurzer und langer Dauer, einer psychotischen Störung aufgrund eines medizinischen Zustands, einer psychotischen Störung NOS), Stimmungsstörungen (einer hauptsächlich depressiven oder bipolaren Störung mit psychotischen Merkmalen), einer jahreszeitlich bedingten Gefühlsstörung, einer Schlafstörung, einer speziellen Entwicklungsstörung, einer Unruhestörung, dem "selective Serotonin reuptake inhibition (SSRI)"-Erschöpfungssyndrom und Tourette-Syndrom ausgewählt ist.

30. Verwendung nach einem der Ansprüche 26 bis 29, wobei das Medikament rektal, topisch, nasal, oral, sublingual, transdermal oder parenteral zu verabreichen ist.

31. Verwendung nach einem der Ansprüche 26 bis 30, wobei die Verbindung in einer Menge von 0,01 bis

150 mg/kg Körpergewicht des Säugetiers pro Tag verabreicht wird.

32. Verwendung nach Anspruch 31, wobei die Verbindung in einer Menge von 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht des Säugetiers pro Tag verabreicht wird.

33. Verwendung nach Anspruch 31, wobei die Verbindung in einer Menge von 1 bis 30 mg/kg Körpergewicht des Säugetiers pro Tag verabreicht wird.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen