



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 270 913 A5

4(51) C 07 D 471/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 302 465 2
(31) 8610980(22) 05.05.87
(32) 06.05.86(44) 16.08.89
(33) GB

(71) siehe (73)

(72) Warawa, Edward J.; Campbell, James B., US

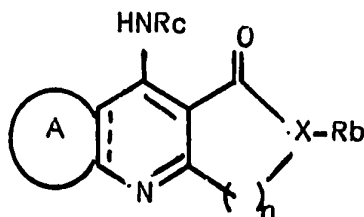
(73) ICI Americas INC., Wilmington, US

(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen, kondensierten tricyclischen Verbindungen

(55) anxiolytische Wirkung, Anwendung als Arzneimittel,
Behandlung von Angst- und Spannungszuständen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen, kondensierten tricyclischen Verbindungen. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel hergestellt, (worin A ein substituierter 5- oder 6gliedriger Aryl- oder Heteroarylring ist, Rb ist gegebenenfalls substituiertes Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkylalkyl, Aryl, Aralkyl Heteroaryl oder Heteroarylalkyl, Rc ist Wasserstoff, Alkyl oder Alkanoyl, n ist 1 oder 2 und X ist C-H oder N) und deren Salze. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind Mittel zum Binden an Benzodiazepinrezeptoren und weisen anxiolytische Wirksamkeit auf. Formel



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen, kondensierten tricyclischen Verbindungen der Formel I (Formel siehe Formelblatt), worin der Ring A ein 5- oder 6gliedriger aromatischer Ring ist, ausgewählt aus der Gruppe, die aus den Formeln Ia bis Ic besteht (Formeln siehe Formelblatt), und worin $n = 1$ oder 2 ;
 $X = >C-H$ oder N ;
 $Y = O, S$ oder $>N-Rd$;
 $>$ bedeutet zwei Bindungen;
 $Ra =$ ist aus einer Gruppe ausgewählt, die aus den folgenden Resten besteht: (1-10C)Alkyl, (3-10C)Alkenyl, (3-10C)Alkynyl, (3-7C)Cycloalkyl, (4-7C)Cycloalkenyl, (4-10C)-Cycloalkylalkyl, (5-9C)Alkylidencycloalkylalkyl, (1-4C)-Alkoxy, (1-4C)Alkylthio, (2-10C)Hydroxyalkyl, (4-10C)-Hydroxycycloalkylalkyl, (2-10C)Ketoalkyl, (1-10C)Haloalkyl, und (3-10C)Haloalkenyl mit wenigstens einer Halogruppe, worin die Halogruppe(n) unabhängig von einander aus der aus Fluor und Chlor bestehenden Gruppe ausgewählt sind, (6-10C)Aryl, (7-12C)Arylalkyl, (worin der Arylteil des Aryls oder Arylalkyls gegebenenfalls durch einen Bestandteil der Gruppe substituiert sein kann, die aus (1-4C)Alkyl, (1-4C)Alkoxy, Halogen, Amin besteht, substituiert gegebenenfalls unabhängig voneinander durch einen oder zwei Reste (1-4C)Alkyl und worin der Alkylteil des Arylalkyls gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, einen Heteroarylrest, der einen 5- oder 6gliedrigen Ring aufweist, worin dieser Ring eines oder mehrere Heteroatome enthält, unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, die aus Schwefel, Sauerstoff und Stickstoff besteht und worin der Heteroarylrest gegebenenfalls durch (1-3C)Alkyl substituiert sein kann, eine Heteroaryl (1-3C)alkylgruppe mit einem 5- oder 6gliedrigen Ring, worin der Ring 1 bis 3 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, die aus Schwefel, Sauerstoff und Stickstoff besteht und worin der Heteroarylrest gegebenenfalls durch (1-3C)Alkyl substituiert sein kann;
 Rb ist aus einer Gruppe ausgewählt, die besteht aus Wasserstoff, (1-10C)Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch (1-3C)Alkoxy, (3-7C)Cycloalkyl, (4-10C)Cycloalkylalkyl, (3-8C)Alkenyl, (3-8C)Alkynyl, (2-8C)Haloalkyl mit 1 bis 3 Halogengruppe(n) unabhängig aus Fluor und Chlor ausgewählt, (2-8C)Haloalkenyl mit 1 bis 3 Halogengruppe(n) unabhängig aus Fluor und Chlor ausgewählt, (2-8C)Hydroxyalkyl, Phenyl, Phenyl(1-3C)alkyl (worin der Phenylteil von Phenyl oder Phenylalkyl gegebenenfalls durch einen Bestandteil substituiert ist, der aus der aus Halogen, (1-3C)Alkyl und (1-3C)Alkoxy bestehenden Gruppe ausgewählt ist), ein 5- oder 6gliedriger Heteroarylrest oder Heteroaryl(1-3C)alkyl, der 1, 2 oder 3 Bestandteile enthält, die unabhängig aus einer Gruppe ausgewählt wurden, die aus Schwefel, Sauerstoff und Stickstoff besteht, worin der Arylteil des Aryls oder Arylalkyls gegebenenfalls durch (1-3C)Alkyl substituiert sein kann;
 Rc ist ausgewählt aus einer Gruppe, die aus Wasserstoff, (1-10C)Alkyl und (2-10C)Alkanoyl besteht;
 Rd ist unabhängig aus der für Rc genannten Gruppe ausgewählt;
sowie deren Salze, **dadurch gekennzeichnet**, daß man
 - (a) Verbindungen der Formel I, in denen Rc Wasserstoff ist, durch Cyclisierung einer Verbindung der Formel II (Formel siehe Formelblatt) herstellt;
 - (b) Verbindungen der Formel I, in denen A aus der Gruppe Formel Ia, Formel Ib und Formel Ic ausgewählt wird, und in der Rc Wasserstoff ist und Ra eine Gruppe der Formel CH_2Re (worin Re die oben genannte Bedeutung hat), durch Alkylierung-Cyclisierung einer Verbindung der Formel IIa (Formel siehe Formelblatt) herstellt, worin A^1 die für A genannte Bedeutung hat, mit der Ausnahme, daß $Ra = -CH_2Cl$ ist, durch Reaktion mit einem Alkylierungsmittel $(Re)_pM$, worin Re aus einer Gruppe ausgewählt wird, wie sie für Ra definiert ist, in der ein $-CH_2-$ am Punkt der Anknüpfung am A-Ring entfernt wurde und mit der Maßgabe, daß Re so auszuwählen ist, daß ein $-CH_2-$ entfernbar ist, und worin M aus der aus Zink, Kadmium und Titanium bestehenden Gruppe ausgewählt wird, und worin p einen Wert von 2 aufweist, wenn $M = Zn$ oder Cd und einen Wert von 4 aufweist, wenn $M = Ti$ ist;
 - (c) Verbindungen der Formel I, worin A der Formel Ia entspricht, in der Ra folgende Bedeutung hat: Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, (Cycloalkyl)-alkyl, Aryl, (Aryl)alkyl oder substituiertes Aryl (worin der Substituent Alkyl, Halogen, Alkoxy oder Dialkylamino ist), durch Umsetzen eines Organometallderivates der Verbindung RaX , worin X Halogen ist, mit einer Verbindung der Formel I herstellt, worin A = Formel Ia, in der Ra Brom oder Jod ist, in Gegenwart eines Übergangsmetallkatalysators;

- (c-1) Verbindungen der Formel I, worin Rc Wasserstoff ist, A eine Verbindung der Formel Ia ist und Ra Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, (Cycloalkyl)-alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl darstellt, durch Abspalten der Schutzgruppe bei einer Verbindung herstellt, die einer Verbindung der Formel I entspricht, in der jedoch NHRc durch NHP ersetzt ist, worin P eine Aminoschutzgruppe ist;
- (d) Verbindungen der Formel I, worin A der Formel Ia entspricht, in der Ra 1-Hydroxyalkyl oder 1-Hydroxyaryl ist, durch Umsetzen eines Organometallderivates der Formel ReX, worin X Halogen ist, mit einer Verbindung der Formel I herstellt, worin A der Formel Ia entspricht und Ra Formyl ist;
- (e) Verbindungen der Formel I, worin A der Formel Ib entspricht mit Y = S und Rc = Wasserstoff, durch Reaktion einer Verbindung der Formel III (Formel siehe Formelblatt), worin Z Chlor oder Ethoxy ist, mit Ammoniak herstellt;
- (f) Verbindungen der Formel I, worin Rc Alkanoyl ist, durch Acylierung einer Verbindung der Formel I, worin Rc Wasserstoff ist, herstellt; oder
- (g) Verbindungen der Formel I, in denen Rc Alkyl ist, durch Alkylierung einer Verbindung der Formel I, worin Rc Wasserstoff ist, herstellt;
- und für den Fall, wo Verbindungen der Formel I als Base erhalten werden und ein Salz erwünscht ist, Umsetzen der in Form einer Base erhaltenen Verbindung der Formel I mit einer Säure, um zum gewünschten Salz zu gelangen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eines oder mehrere Zwischenprodukte verwendet werden, wobei dieses Zwischenprodukt oder diese Zwischenprodukte eine Schutzgruppe aufweisen können.
 3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, worin Ra aus der Gruppe ausgewählt wird, die besteht aus (1-6C)-Alkyl, (3-7C)-Cycloalkyl, (4-7C)-Cycloalkenyl, (4-8C)-Cycloalkylalkyl, (1-4C)-Alkoxy, (1-4C)-Alkylthio, (3-6C)-Alkenyl, (3-6C)-Alkynyl, (6-10C)-Aryl, (7-12C)-Arylalkyl (worin der Arylteil von Aryl oder Arylalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch (1-3C)-Alkyl, (1-3C)-Alkoxy, Halogen oder Amino, gegebenenfalls substituiert unabhängig durch 1 oder 2 (1-3C)-Alkylgruppen, und worin der Alkylteil des Arylalkyls gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sein kann; (1-6C)-Haloalkyl, das wenigstens einen der Reste Fluor oder Chlor aufweist, (3-6C)-Hydroxyalkyl, (4-8C)-Hydroxycycloalkylalkyl, einen 5- oder 6gliedrigen Arylrest oder substituiertes Aryl mit ein oder zwei Heteroatomen (worin Substitution durch (1-3C)-Alkyl erfolgen kann), einen 5- oder 6gliedrigen Ring Heteroarylalkyl mit ein oder zwei Heteroatomen, gegebenenfalls substituiert durch (1-3C)-Alkyl; Rb aus der Gruppe ausgewählt ist, die besteht aus (2-5C)-Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch (1-3C)-Alkoxy, (3-5C)-Alkenyl, (3-5C)-Alkynyl, (4-6C)-Cycloalkylalkyl, (3-5C)-Haloalkenyl, mit 1 bis 3 Halogruppen, Phenyl, Phenyl(1-3C)alkyl (worin der Phenylteil von Phenyl oder Phenylalkyl gegebenenfalls durch einen Bestandteil substituiert sein kann, der aus der Halogen, (1-3C)-Alkyl und (1-3C)-Alkoxy bestehenden Gruppen ausgewählt wird), ein 5- oder 6gliedriges Heteroaryl oder Heteroaryl(1-3C)alkyl, das ein oder zwei Bestandteile enthält, die unabhängig aus einer Gruppe ausgewählt werden, die aus Schwefel, Sauerstoff und Stickstoff besteht, worin der Arylteil des Aryls oder Arylalkyls gegebenenfalls durch (1-3C)-Alkyl substituiert sein kann; Rc ist aus einer Gruppe ausgewählt, die aus Wasserstoff, (2-6C)-Alkanoyl und (1-6C)-Alkyl besteht; und Rd ist Wasserstoff.
 4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, worin A unter den Formeln Ia, Ib, Ic und Id ausgewählt wird.
 5. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, worin A der Formel Ia entspricht.
 6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, worin Ra aus der Gruppe ausgewählt wird, die besteht aus (1-6C)-Alkyl, (4-8C)-Cycloalkylalkyl, (3-6C)-Alkenyl, (3-6C)-Alkynyl, Phenyl, Phenyl(1-2C)alkyl, worin Phenyl oder der Phenylteil des Phenylalkyls gegebenenfalls substituiert sein kann durch einen Bestandteil der Gruppe, die aus Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Propyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Amino besteht, gegebenenfalls unabhängig substituiert durch 1 oder 2 (1-3C)-Alkylgruppen und worin der Alkylteil

des Phenylalkyls gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sein kann), Heteroarylalkyl ausgewählt aus einer Gruppe, die aus 2-Thienylmethyl, 3-Thienylmethyl, N-Methyl-2-pyrrolylmethyl, 2-Thiazolylmethyl, 2-Oxazolylmethyl, 3-Pyridylmethyl und 4-Pyridylmethyl besteht;

Rb aus der Gruppe ausgewählt wird, die besteht aus (2-5C)-Alkyl gegebenenfalls substituiert durch (1-3C)Alkoxy, (3-5C)Alkenyl, (3-5C)-Alkynyl, (4-6C)-Cycloalkylalkyl, Benzyl gegebenenfalls am Phenyl durch eine Gruppe substituiert, die aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, (1-3C)Alkyl und (1-3C)Alkoxy ausgewählt wird, und ein Heteroalkylalkyl, das 2-Furylmethyl sein kann;

Rc aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Wasserstoff, Propyl, Butyl, Acetyl, Butyryl und Valeryl besteht.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, worin
Ra aus einer Gruppe ausgewählt wird, die besteht aus Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, 3-Methylbutyl, n-Pentyl, 2-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 2-Methylpropyl, 3-Trifluormethylbutyl, 4,4,4-Trifluorbutyl, 1-Hydroxy-3-methylbutyl, 1-Hydroxypropyl, 3-Butenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 3-Pentynyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, 2-Thienylmethyl, 3-Thienylmethyl, Benzyl, Phenethyl, 4-Fluorbenzyl, 1-Hydroxy-1-phenylmethyl, Phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl;
Rb ist ausgewählt aus einer Gruppe, die besteht aus Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, 2-Propenyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, Cyclopropylmethyl, Benzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, 3-Chlorbenzyl, 4-Fluorbenzyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Chlorbenzyl, 3-Methoxybenzyl, 2-Fluorbenzyl und 2-Furylmethyl; und
Rc ist Wasserstoff.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, worin X Wasserstoff ist und $n = 1$.
9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, worin Rb Propyl, Butyl oder 2-Propenyl ist.
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, worin
 - (a) A als Formel Ia ausgewählt ist mit $n = 1$, X = Stickstoff, Ra = 3-Methylbutyl, Rb = Propyl und Rc = Wasserstoff;
 - (b) A als Formel Ia ausgewählt ist mit $n = 1$, X = Stickstoff, Ra = 2-Methylpropyl, Rb = Propyl und Rc = Wasserstoff;
 - (c) A als Formel Ia ausgewählt ist mit $n = 1$, X = Stickstoff, Ra = Cyclopropylmethyl, Rb = Propyl und Rc = Wasserstoff; und
 - (d) A als Formel Ia ausgewählt ist mit $n = 1$, X = Stickstoff, Ra = Propyl, Rb = Propyl und Rc = Wasserstoff.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß Verbindungen der Formel I hergestellt werden, die in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes vorliegen.
12. Verfahren nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß das pharmazeutisch annehmbare Salz ein Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Nitrat, Phosphat oder Methansulfonat ist.
13. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine Verbindung hergestellt wird, ausgewählt von (a) 9-Amino-2,3-dihydro-5-propyl-2-propylpyrrolo[3,4-b]-chinolin-1-on, (b) 9-Amino-2,3-dihydro-5-(2-methylpropyl)-2-propylpyrrolo[3,4-b]-chinolin-1-on und (c) 9-Amino-2,3-dihydro-5-(3-methylbutyl)-2-propylpyrrolo[3,4-b]-chinolin-1-on, worin 2-(1-Propyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)-amino-3-(chloromethyl)benzonitril der Alkylierung-Cyclisierung durch Reaktion mit einer Verbindung der Formel (Re)pM ausgesetzt wird, worin p und M wie im Anspruch 1 definiert sind und Re eine Ethyl-, 2-Propyl- oder 2-Methylpropylgruppe darstellt.
14. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von 9-Amino-2,3-dihydro-5-cyclopropylmethyl-2-propylpyrrolo[3,4-b]-chinolin-1-on, **gekennzeichnet durch** die Cyclisierung von 2-(1-Propyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)amino-3-cyclopropylmethyl-benzonitril.

Hierzu 2 Seiten Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von heterocyclischen, kondensierten tricyclischen Verbindungen mit ausgewählten Seitenkettensubstitutionen an den A- und C-Ringen, die als Mittel zur Bindung an Benzodiazepinrezeptoren einsetzbar sind.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Ausgewählte tricyclische Verbindungen, die als Verstärker des Erinnerungsvermögens beschrieben werden, sind in der EP-PS Nr. 0 179 383 (Shutske et al.) genannt. Ausgewählte tricyclische Pyrazolpyridine sind in den US-PS 4 511 568 (Bare et al.) und 4 546 104 (Campbell et al.) (beide sind auf denselben Anmelder übertragen wie diese Anmeldung) beschrieben. Chinolinverbindungen sind in der EP-PS 0 205 362 (Keane et al.) und 0 070 767 (Le Martret) und US-PS 4 450 167 (Le Martret et al.) aufgeführt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit anxiolytischer Wirkung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden neue heterocyclische, kondensierte tricyclische Verbindungen der Formel I (Formel siehe Formelblatt) hergestellt, worin der Ring A ein 5- oder 6gliedriger aromatischer Ring ist, ausgewählt aus der Gruppe, die aus den in den Formeln Ia bis Ie (Formeln siehe Formelblatt) dargestellten Gliedern besteht, worin

$n = 1$ oder 2 ;

$X = >C=$ oder N ;

$Y = O, S$ oder $>N-Rd$; und

worin $>$ zwei Bindungen darstellt;

Ra ist aus einer Gruppe ausgewählt, die aus (1-10C)Alkyl, (3-10C)Alkenyl, (3-10C)Alkynyl, (3-7C)Cycloalkyl, (4-7C)-Cycloalkenyl, (4-10C)Cycloalkylalkyl, (5-9C)Alkylidencycloalkylalkyl, (1-4C)Alkoxy, (1-4C)Alkylthio, (2-10C)Hydroxyalkyl, (4-10H)Hydroxycycloalkylalkyl, (2-10C)Ketoalkyl, (1-10C)Haloalkyl und (3-10C)Haloalkenyl, worin die Halogengruppe(n) unabhängig voneinander ausgewählt sind aus einer aus Fluor und Chlor bestehenden Gruppe und wobei wenigstens eine Halogengruppe enthalten ist, (6-10C)-Aryl, (7-12C)Arylalkyl (worin der Arylteil des Aryls oder des Arylalkyls gegebenenfalls durch einen Bestandteil der Gruppe substituiert sein kann, die aus (1-4C)Alkyl, (1-4C)Alkoxy, Halogen und Amino besteht, substituiert unabhängig voneinander durch einen oder zwei (1-4C)Alkylreste, und worin der Alkylteil des Arylalkyls gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert ist, einen Heteroarylrest, der einen 5- oder 6gliedrigen Ring aufweist, worin dieser Ring eines oder mehrere Heteroatome enthält, unabhängig aus der Gruppe ausgewählt, die aus Schwefel, Sauerstoff und Stickstoff besteht und worin der Heteroarylrest gegebenenfalls durch (1-3C)Alkyl substituiert sein kann, eine Heteroaryl(1-3C)alkylgruppe mit einem 5- oder 6gliedrigen Ring, worin der Ring 1 bis 3 Heteroatome enthält, unabhängig ausgewählt aus einer Gruppe, die aus Schwefel, Sauerstoff und Stickstoff besteht und worin der Heteroarylrest gegebenenfalls durch (1-3C)Alkyl substituiert sein kann, besteht.

Rb ist aus einer Gruppe ausgewählt, die besteht aus Wasserstoff, (1-10C)Alkyl (gegebenenfalls substituiert durch (1-3C)Alkoxy), (3-7C)Cycloalkyl, (4-10C)Cycloalkylalkyl, (3-8C)Alkenyl, (3-8C)Alkynyl, (2-8C)Haloalkyl mit 1 bis 3 Halogengruppe(n) unabhängig aus Fluor und Chlor ausgewählt, (2-8C)Haloalkenyl mit 1 bis 3 Halogengruppe(n) unabhängig aus Fluor und Chlor ausgewählt, (2-8C)-Hydroxyalkyl, Phenyl, Phenyl(1-3C)alkyl, (worin der Phenylteil von Phenyl oder Phenylalkyl gegebenenfalls durch einen Bestandteil substituiert ist, der aus der aus Halogen, (1-3C)Alkyl und (1-3C)Alkoxy bestehenden Gruppe ausgewählt ist), ein 5- oder 6gliedriger Heteroaryl oder Heteroaryl (1-3C)alkyl, die 1, 2 oder 3 Bestandteile enthalten, die unabhängig aus einer Gruppe ausgewählt wurden, die aus Schwefel, Sauerstoff und Stickstoff besteht, worin der Arylteil des Aryls oder Arylalkyls gegebenenfalls durch (1-3C)Alkyl substituiert sein kann.

Rc ist ausgewählt aus einer Gruppe, die aus Wasserstoff, (1-10C)Alkyl und (2-10C)Alkanoyl besteht.

Rd ist unabhängig aus der für Rc genannten Gruppe ausgewählt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen betreffen weiterhin die entsprechenden Salze und insbesondere deren pharmazeutisch annehmbare Salze.

Zu besonderen Gruppierungen für Ra gehören (1-6C)Alkyl, (3-7C)-Cycloalkyl, (4-7C)Cycloalkenyl, (4-8C)Cycloalkylalkyl, (1-4C)-Alkoxy, (1-4C)Alkylthio, (3-6C)Alkenyl, (3-6C)Alkynyl, (6-10C)-Aryl, (7-12C)Arylalkyl (worin der Arylteil von Aryl oder Arylalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann durch (1-3C)Alkyl, (1-3C)Alkoxy, Halogen oder Amino, gegebenenfalls substituiert unabhängig 1 oder 2 (1-3C)Alkylgruppen, und worin der Alkylteil des Arylalkyls gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sein kann); (1-6C)Haloalkyl, das wenigstens einen der Reste Fluor oder Chlor aufweist, (3-6C)Hydroxyalkyl, (4-8C)Hydroxycycloalkylalkyl, einen 5- oder 6gliedrigen Arylrest oder substituiertes Aryl mit ein oder zwei Heteroatomen (worin Substitution durch (1-3C)Alkyl erfolgen kann), einen 5- oder 6gliedrigen Ring Heteroarylalkyl mit ein oder zwei Heteroatomen, gegebenenfalls substituiert durch (1-3C)-Alkyl.

Zu besonderen Gruppierungen für Rb gehören (2-5C)Alkyl, gegebenenfalls substituiert durch (1-3C)Alkoxy, (3-5C)Alkenyl, (3-5C)Alkynyl, (4-6C)Cycloalkylalkyl, (3-5C)Halogenalkenyl mit 1 bis 3 Halogengruppen, Phenyl, Phenyl(1-3C)alkyl (worin der Phenylteil von Phenyl oder Phenylalkyl gegebenenfalls durch einen Bestandteil substituiert sein kann, der aus der aus Halogen, (1-3C)Alkyl und (1-3C)Alkoxy bestehenden Gruppe ausgewählt wird), ein 5- oder 6gliedriges Heteroaryl oder Heteroaryl (1-3C)alkyl, das ein oder zwei Bestandteile enthält, die unabhängig aus einer Gruppe ausgewählt werden, die aus Schwefel, Sauerstoff und Stickstoff besteht, worin der Arylteil des Aryls oder Arylalkyls gegebenenfalls durch (1-3C)Alkyl substituiert sein kann.

Zu besonderen Gruppierungen für Rc gehören Wasserstoff, (1-6C)-Alkyl und (2-6C)Alkanoyl.

Eine besondere Gruppierung für Rd ist Wasserstoff.

Zu besonderen Verbindungen der Formel I gehören jene, in denen A aus den Formeln Ia, Ib, Ic und Id ausgewählt werden, vorzugsweise Ia.

Zu bevorzugteren Gruppierungen für Ra gehören (1-6C)Alkyl, (4-8C)Cycloalkylalkyl, (3-6C)Alkenyl, (3-6C)Alkynyl, Phenyl, Phenyl(1-2C)alkyl (worin Phenyl oder der Phenylteil des Phenylalkyls gegebenenfalls durch einen Bestandteil substituiert sein kann, der aus der Gruppe ausgewählt wird, die aus Fluor, Chlor, Brom, Methyl, Ethyl, Propyl, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Amino besteht, gegebenenfalls unabhängig substituiert durch 1 oder 2 (1-3C)Alkylgruppen und worin der Alkylteil des Phenylalkyls gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sein kann), Heteroarylalkyl ausgewählt aus einer Gruppe, die aus 2-Thienylmethyl, 3-Thienylmethyl, N-Methyl-2-pyrrolylmethyl, 2-Thiazolylmethyl, 2-Oxazolylmethyl, 3-Pyridylmethyl und 4-Pyridylmethyl besteht.

Zu bevorzugteren Gruppierungen für Rb gehören (2-5C)Alkyl gegebenenfalls substituiert durch (1-3C)Alkoxy, (3-5C)Alkenyl, (3-5C)Alkynyl, (4-6C)Cycloalkylalkyl, Benzyl gegebenenfalls am Phenyl durch eine Gruppe substituiert, die aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, (1-3C)-Alkyl und (1-3C)Alkoxy ausgewählt wird; und ein Heteroalkylalkyl das 2-Furylmethyl sein kann.

Zu bevorzugteren Gruppierungen für Rc gehören Wasserstoff, Propyl, Butyl, Acetyl, Butyryl und Valeryl.

Noch weiter bevorzugtere Gruppierungen der oben aufgeführten Reste sind die folgenden:

Ra: Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, 3-Methylbutyl, n-Pentyl, 2-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 2-Methylpropyl, 3-Trifluormethylbutyl, 4,4,4-Trifluorbutyl, 1-Hydroxy-3-methylbutyl, 1-Hydroxypropyl, 3-Butenyl, 1-Propenyl, 2-Propenyl, 2-Methyl-1-propenyl, 3-Pentynyl, Cyclopropylmethyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl, 2-Thienylmethyl, 3-Thienylmethyl, Benzyl, Phenethyl, 4-Fluorbenzyl, 1-Hydroxy-1-phenylmethyl, Phenyl, 4-Chlorphenyl, 4-Fluorphenyl, 4-Methoxyphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Methoxyphenyl, 2-Methoxyphenyl, 4-Dimethylaminophenyl;

Rb: Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl, 2-Propenyl, 2-Propinyl, 2-Butinyl, Cyclopropylmethyl, Benzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl, 3-Chlorbenzyl, 4-Fluorbenzyl, 4-Methoxybenzyl, 4-Chlorbenzyl, 3-Methoxybenzyl, 2-Fluorbenzyl und 2-Furylmethyl;

Rc: Wasserstoff;

und diese Verbindungen sind weiterhin nützlich als Anxiolytika.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I unter jenen ausgewählt, worin X Stickstoff ist und n gleich eins ist. Rb ist vorzugsweise Propyl, Butyl oder 2-Propenyl.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche der Formel I, wie folgt: (a) A ist als Formel Ia ausgewählt mit $n = 1$, X = Stickstoff, Ra = 3-Methylbutyl, Rb = Propyl und Rc = Wasserstoff; (b) A ist als Formel Ia ausgewählt mit $n = 1$, X = Stickstoff, Ra = 2-Methylpropyl, Rb = Propyl und Rc = Wasserstoff; (c) A ist als Formel Ia ausgewählt mit $n = 1$, X = Stickstoff, Ra = Cyclopropylmethyl, Rb = Propyl und Rc = Wasserstoff; und am bevorzugtesten (d) A ist als Formel Ia ausgewählt mit $n = 1$, X = Stickstoff, Ra = Propyl, Rb = Propyl und Rc = Wasserstoff.

Es wird einzusehen sein, daß bestimmte erfindungsgemäße Verbindungen ein asymmetrisch substituiertes Kohlenstoffatom aufweisen und in optisch aktiven und racemischen Formen auftreten und isoliert werden können. Darüber hinaus wird einzusehen sein, daß bestimmte erfindungsgemäße Verbindungen in getrennten stereoisomeren Formen („E“ und „Z“) etwa dieser Gruppe auftreten und isoliert werden können. Einige Verbindungen können in mehr als einer tautomeren Form auftreten. Einige Verbindungen können Polymorphismus zeigen. Die vorliegende Erfindung erfaßt daher beliebige racemische, optisch-aktive, tautomere, polymorphe oder stereoisomere Formen oder deren Gemische, die Benzodiazepin-bindende Eigenschaften besitzen. Aus dem Stand der Technik ist es bekannt, wie optisch aktive Formen herzustellen sind (zum Beispiel durch Trennung der racemischen Form oder durch Synthese aus optisch aktiven Ausgangsmaterialien) und einzelne „E“ und „Z“-Isomeren (zum Beispiel durch chromatografische Trennung eines ihrer Gemische) und wie die Benzodiazepin-bindenden Eigenschaften mit Hilfe später beschriebener Standardtests zu bestimmen sind.

In dieser Beschreibung sind Ra, Rb usw. für Gattungsbegriffe gesetzt und haben keine andere Bedeutung. Der Gattungsbegriff „(1-6C)Alkyl“ ist so zu verstehen, daß er sowohl geradkettige als auch verzweigte Alkylreste erfaßt. Bezugnahmen auf einzelne Alkylreste wie „Propyl“ erfassen jedoch nur den geradkettigen („normalen“) Rest. Verzweigte Isomere wie „Isopropyl“ werden speziell bezeichnet. Eine ähnliche Regelung ist bei den anderen Gattungsbegriffen zu treffen, zum Beispiel „Alkylen“ und „Alkenylen“ usw. Halogen oder Halo ist Fluor, Chlor oder Brom.

Die Salze der Verbindung der Formel I sind vorzugsweise die pharmazeutisch annehmbaren Salze, jedoch können andere Salze bei der Herstellung der Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbaren Salzen Verwendung finden.

Ein vorteilhaftes pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz ist ein solches, das mit Salzsäure, Bromsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure oder Methansulfonsäure gebildet wird.

Verbindungen der Formel I können durch Verfahren hergestellt werden, die für die Herstellung chemisch ähnlicher Verbindungen aus dem Stand der Technik bekannt sind. Daher sind die folgenden Verfahren weitere Merkmale der Erfindung: (a) Verbindungen der Formel I, in denen Rc Wasserstoff ist, können durch Cyclisierung einer Verbindung der Formel II hergestellt werden. (Formel siehe Formelblatt). Dies erfolgt beispielsweise in ähnlicher Art wie in der US-PS 4511568 und 4546104 beschrieben unter Verwendung von Cyclisierungskatalysatoren, zu denen $(\text{CH}_3)_3\text{Al}$, CuO_2CCH_3 , ZnCl_2 , ZnBr_2 , NaH/CdCl_2 gehören und bei einer Temperatur von Umgebungstemperatur bis 120°C .

(b) Verbindungen der Formel I, in denen A unter der Formel Ia, Ib und Ic ausgewählt wird und in der Rc Wasserstoff ist und Ra eine Gruppe der Formel CH_2Re (worin Re die oben genannte Bedeutung hat), kann hergestellt werden durch Alkylierung und Cyclisierung in einer stufenweisen Eintopf-Alkylierung und Cyclisierung einer Verbindung der Formel IIa (Formel siehe Formelblatt), in der A¹ die für A genannten Bedeutungen hat, mit der Ausnahme, daß $\text{Ra}-\text{CH}_2\text{Cl}$ ist, durch Umsetzung mit einem Alkylierungsreagens (Re), M.

Dies erfolgt vorzugsweise bei etwa 0°C bis Umgebungstemperatur für die Alkylierungsstufe, der vorzugsweise eine Erwärmung auf etwa 40–70°C folgt, um die Cyclisierung zu bewirken, Re ist ausgewählt aus einer Gruppe, die für Ra definiert wurde, in der ein $-\text{CH}_2-$ am Punkt der Anknüpfung am A-Ring entfernt wurde und mit der Maßgabe, daß Re so auszuwählen ist, daß ein $-\text{CH}_2-$ entferntbar ist. Somit kann Re nicht aus solchen Resten ausgewählt werden für Ra wie Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl, Alkenyl oder Alkynyl, wo die Mehrfachbindung sich an dem Kohlenstoffatom befindet, das am A-Ring befestigt ist usw. M ist aus einer Gruppe ausgewählt, die aus Zink, Kadmium und Titanium besteht. p weist den Wert 2 auf, wenn M = Zn oder Cd, und weist einen Wert 4 auf, wenn M = Ti ist.

(c) für solche Verbindungen der Formel I, worin A der Formel Ia entspricht, in der Ra beispielsweise folgende Bedeutungen hat: Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, (Cycloalkyl)alkyl, Aryl, (Aryl)alkyl oder substituiertes Aryl (worin der Substituent Alkyl, Halogen, Alkoxy oder Dialkylamino ist), solche Verbindungen also werden durch Umsetzung eines Organometallderivates der Verbindung RaX , in der X Halogen ist (beispielsweise ein organozinkreagens), mit einer solchen Verbindung der Formel I hergestellt, worin A = Formel Ia ist, in der Ra ursprünglich Brom oder Iod ist, vorzugsweise bei etwa Umgebungstemperatur bis 70°C in Gegenwart eines geeigneten Übergangsmetallkatalysators (zum Beispiel Dichlor-[1,1'-bis(diphenylphosphin)ferrocen]-palladium(III)). Es kann auch mit einer Schutzgruppe gearbeitet werden, beispielsweise in bestimmten Fällen milder Reaktionsbedingungen können zuerst Verbindungen der Formel I eingesetzt werden, worin A = Formel Ia ist, worin Ra anfänglich Brom oder Iod ist, mit Trifluoressigsäureanhydrid in Anwesenheit einer Base wie Natriumhydrid. Die erhaltene N-Trifluoracetylierte Verbindung kann dann mit einem Organometallderivat der Verbindung RaX umgesetzt werden, worin X Halogen ist (zum Beispiel ein Organozinkreagens), bei Umgebungstemperatur in Anwesenheit eines geeigneten Übergangsmetallkatalysators wie der oben beschriebene. Die erhaltene Verbindung (nach Behandlung mit einer Base in Alkohol) (zum Beispiel KOH in Methanol) führt zu den substituierten Verbindungen der Formel I, worin A = Formel Ia ist.

Somit ist ebenfalls erfaßt

(c-1) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in denen Rc Wasserstoff ist, A ist eine Verbindung der Formel Ia und Ra ist Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, (Cycloalkyl)alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl, die Abspaltung der Schutzgruppe bei einer Verbindung, die einer Verbindung der Formel I entspricht, in der jedoch NHRc durch NHP ersetzt ist, worin P eine Aminschutzgruppe ist.

Die Schutzgruppe ist vorzugsweise eine Trifluoracetylgruppe, die mit Hilfe einer Base, beispielsweise wie oben beschrieben, entfernt werden kann.

(d) Für solche Verbindungen der Formel I, worin A der Formel Ia entspricht, in der Ra 1-Hydroxyalkyl oder 1-Hydroxyaryl ist, erfolgt die Herstellung durch Umsetzen eines Organometallderivates der Formel ReX , worin X ein Halogen ist (zum Beispiel Organolithium oder ein Grignard-Reagens) mit einer Verbindung der Formel I, worin A der Formel Ia entspricht und Ra Formyl ist. Verbindungen der Formel I, worin A der Formel Ia entspricht und Ra Formyl ist, können durch Ozonolyse von Verbindungen hergestellt werden, worin Ra 1-Alkenyl ist.

(e) Verbindungen der Formel I, worin A der Formel Ib entspricht mit $\text{Y} = \text{S}$ und $\text{Rc} = \text{Wasserstoff}$, können durch Reaktion einer Verbindung der Formel III (Formel siehe Formelblatt) hergestellt werden, worin Z Chlor oder Ethoxy ist, mit Ammoniak.

(f) Verbindungen der Formel I, worin Rc Alkanoyl ist, können durch Acylierung einer Verbindung der Formel I, worin Rc Wasserstoff ist, hergestellt werden.

(g) Verbindungen der Formel I, worin Rc Alkyl ist, können durch Alkylierung einer Verbindung der Formel I, worin Rc Wasserstoff ist, hergestellt werden.

Das Verfahren (a) ist das bevorzugteste Syntheseverfahren für Verbindungen der Formel I. Das Ausgangsmaterial der Formel II für das Verfahren (a) kann durch Kondensation des entsprechenden Aminonitrils der Formel IV (Formel siehe Formelblatt) mit einer Verbindung der Formel V (Formel siehe Formelblatt) hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel V können, wenn $\text{X} = \text{N}$, hergestellt werden, wie in der US-PS 4511 568 beschrieben (siehe die in jener Beschreibung genannte Verbindung XIV). Die Verbindungen der Formel V können, wenn $\text{X} = >\text{C}-\text{H}$ hergestellt werden, wie in der US-PS 4546 104 beschrieben (siehe die in jener Beschreibung genannte Verbindung III).

Verbindungen der Formel IV, worin A der Formel Ia entspricht, können nach den Verfahren hergestellt werden, die von Marvel et al. in Org. Synthesis, Coll. Vol. I, S. 357 (1951) und Bedford et al. in J. Chem. Soc., S. 1633/1634 (1959) beschrieben worden sind.

Verbindungen der Formel IV, worin A der Formel Ia entspricht, können auch nach einer verbesserten Variante der von Bedford et al. (siehe oben) beschriebenen Synthese hergestellt werden. Dabei ergibt die Behandlung des von Bedford beschriebenen Isatinoxoms mit Trifluormethansulfonsäure-anhydrid in Anwesenheit einer gestörten Aminbase, zum Beispiel 2,6-Lutidin, gefolgt von der Zugabe einer bicyclischen Amidinbase, beispielsweise 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en, dann Hydrolyse in verdünnter wäßriger Base (zum Beispiel Natriumbicarbonat) — alles bei Umgebungstemperatur — Verbindungen der Formel IV, worin A der Formel Ia entspricht.

Verbindungen der Formel IV, worin A der Formel Ia entspricht, worin Ra beispielsweise Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Cycloalkyl, Cycloalkenyl, (Cycloalkyl)alkyl, Aryl, (Aryl)alkyl, substituiertes Aryl (worin der Substituent Alkyl, Halogen, Alkoxy oder Dialkylamino ist) darstellt, können durch Umsetzen eines Organometallderivates der Formel RaX , worin X ein Halogen ist (zum Beispiel ein Organozinkreagens), mit einer solchen Verbindung der Formel Ia hergestellt werden, worin Ra anfänglich Iod ist, in Anwesenheit eines geeigneten Übergangsmetallkatalysators (zum Beispiel Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphin)ferrocen]palladium (III)).

Verbindungen der Formel IV, worin A der Formel Ia entspricht und worin Ra Methyl ist, können aus handelsüblicher 3-Methyl-2-nitrobenzoesäure hergestellt werden, indem diese zuerst in das Amid umgewandelt wird, dann das Amid zum Nitril dehydratisiert wird mit nachfolgender Reduktion der Nitrogruppe.

Verbindungen der Formel IV, worin A der Formel Ic entspricht und worin Y die Bedeutung N-Rd hat, kann nach der Verfahrensweise hergestellt werden, die von Klein et al. in Tet. Letters, 22: 25-28 (1981) beschrieben worden ist.

Verbindungen der Formel IV, worin A der Formel Id entspricht, können nach dem von Yamayaki et al. in Chem. and Pharm. Bull. 30: 2357-2363 (1982) beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Ein zweites Verfahren zur Herstellung des Ausgangsmaterials der Formel II, worin A der Formel Ia entspricht, ist ein neues Verfahren. Damit wird das 3-Methyl-2-nitrobenzonitril durch Oxidation der Methylgruppe zum Aldehyd umgewandelt. Die nachfolgende Reduktion des 3-(Hydroxymethyl)-2-aminobenzonitrils ergibt ein Zwischenprodukt der Formel IV, worin Ra Hydroxymethyl und A der Formel Ia entspricht. Die Kondensation mit einer Verbindung der Formel V, gefolgt von der Umwandlung von Hydroxy zu Chlor, führt zum Zwischenprodukt der Formel IIc. Die Alkylierung von Verbindungen der Formel IIa kann unter Einsatz eines Diorganozink- oder Diorganokadmiumreagens der Formel (Re)_nM bei oder unterhalb Umgebungstemperatur in einem inerten Lösungsmittel wie Methylchlorid erfolgen, um Verbindungen der Formel II zu erhalten, worin Ra eine Alkylgruppe ist.

Das Diorganozinkreagens kann unter Anwendung von Literaturverfahren hergestellt werden, beispielsweise mittels Grignardreagens oder mittels Organolithiumreagens und wasserfreiem Zinkhalogenid, beispielsweise Zinkbromid (siehe Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Verl. Georg Thieme, Band 13/2a (1973)).

Die Kondensation von Methyl-4-amino-5-alkylthiophen-3-carboxylat der Formel VI mit cyclischen 1,3-Dicarbonylverbindungen der Formel V, gefolgt von Basen-katalysiertem Ringschluß führt zu Thieno-tricyclischen Verbindungen der Formel VII (Formel siehe Formelblatt), worin W = OH. Diese Thieno-Tricyclen können mit SOCl₂/Dimethylformamid zu Verbindungen der Formel III umgewandelt werden, worin Z Chlor darstellt, oder mit einer Base und Ethyliodid oder Ethylbromid zu Verbindungen der Formel III, worin Z Ethoxy ist.

Die im Verfahren (e) eingesetzten Verbindungen der Formel III können wie folgt hergestellt werden:

Methyl-4-amino-5-alkylthiophencarboxylate der Formel VI (Formel siehe Formelblatt) können wie in der US-PS 4317915 hergestellt werden. So werden Verbindungen der Formel VI hergestellt, worin Ra Propyl ist (69% Ausbeute), Butyl (68% Ausbeute) und Pentyl (47% Ausbeute).

Pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel I mit einer entsprechenden Säure hergestellt werden, zum Beispiel durch Lösen einer Verbindung der Formel I in einem geeigneten Lösungsmittel, Zusetzen einer ausgewählten Säure zu der Lösung und Gewinnung des Salzes.

Es kann erwünscht sein, während allen oben beschriebenen Verfahren oder während Abschnitten gegebener, falls eine Schutzgruppe einzusetzen. Nach entsprechender Zeit kann/können die Schutzgruppe(n) entfernt werden. Es kann zum Beispiel zweckmäßig sein, die Gruppe -NHRc im Verfahren (c) durch Verwendung von beispielsweise Trifluoressigsäureanhydrid zu schützen.

Wie bereits eingangs erläutert, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen nützlich als Binder an Benzodiazepinrezeptoren. Dies kann an Hand einer Flunitrazepam-Bindungsassay (FNB-Test) demonstriert werden (siehe US-PS 4511568 und 4546104). Verbindungen, die in der Lage sind, an Benzodiazepinrezeptoren zu binden, sind bekannt, daß sie ein Spektrum an Aktivitäten aufweisen, die von anxiolytischer Wirksamkeit bis zur Wirksamkeit der Umkehrung der Benzodiazepinwirkung im zentralen Nervensystem. Im allgemeinen weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen vermutlich anxiolytische Aktivität auf. Es wird eingeschätzt, daß die Verbindungen in ihrer Aktivität abhängig von ihrer chemischen Struktur unterschiedlich sein können. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ein unterschiedliches Verhältnis im Hinblick auf die oben genannten Aktivitäten aufweisen. Die anxiolytische Aktivität kann beim Schock induzierten Trinkunterdrückungstest (SSD) bei Ratten experimentell dargestellt werden, beschrieben in Pharmacology Biochemistry and Behavior, 12: 819-821 (1980). Dieser Test kann wie folgt durchgeführt werden:

Männliche Ratten mit einer Masse im Bereich von 200 bis 220g, denen Wasser für 48 Stunden und Futter für 24 Stunden vor dem Test entzogen worden war, wurden normalerweise oral intubiert und erhielten ein Volumen von 5ml/kg, das die entsprechende Konzentration der Testverbindung (basierend auf mg/kg Körpermasse) in einem Träger aus Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) 0,5% Masse/Vol, Polyoxyethylen (20) sorbitanmonooleat (Tween 80), 0,1% Masse/Vol und destilliertes Wasser enthielt. Die Kontrollgruppe für den Träger wurde auch per os intubiert. Eine positive Kontrollgruppe Ratten erhielt oral eine Kontrolldosis von 18mg/kg Chlordiazepoxid. Bei der Dosierung erfolgte eine zufällige Selektion der Ratten. Die Ratten wurden für eine Stunde in den Käfig zurückgelassen. Sechzig Minuten nach der Verabreichung der Arzneimittel wurde die Ratte ruhig aus ihrem Käfig entfernt und die Hinterpfote mit Signa-Elektrodengel (Parker Laboratories, Orange, New Jersey) gereinigt. Bei intraperitonealer (i.p.) Verabreichung ist der Ablauf identisch, mit der Ausnahme, daß die Arzneimittel in unterschiedlichen Konzentrationen in Salzlösung in einem Volumen von 5ml/kg dreißig Minuten vor dem Test verabreicht wurden.

Die Konzentrationen reichten von 0,4 bis 50mg/kg. Die Ratte wurde in den Gang in der Kammer placiert, gegenüber dem Leckrohr. Dem Tier ist es fünf Minuten gestattet, 20 Leckreaktionen vorzunehmen, und es erhielt den ersten Schock (0,5mA). Wenn diese Reaktion nicht auftritt, wurde es entfernt und aus dem Test herausgenommen. Nachdem 20 Leckreaktionen erfolgt waren, schlossen sich dem zusätzliche 3 Minuten an, in denen jedes 20. Lecken mit einem 0,5mA-Schock gepaart war. Dieser Zeitraum wurde automatisch begonnen, gezählt und beendet. Die Anzahl der Leckungen und Schocks wurde aufgezeichnet. Die Wirksamkeit (Aktivität) der getesteten Verbindung wurde eingeschätzt durch Vergleich der Hauptschocks der mit der Testverbindung dosierten Gruppe mit den Hauptschocks der Trägergruppe über einen Student'-t-Test. Im allgemeinen ist ein Anstieg bei der Anzahl der erhaltenen Schocks, verglichen mit den Kontrollwerten, ein Anzeichen für die Anti-Konflikt- oder Anti-Angst-Wirkung der Verbindung.

Repräsentative Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen normalerweise Ergebnisse im SSD-Test und damit das Vorhandensein einer Anti-Angst-Wirkung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als biochemische Instrumente eingesetzt werden.

Ein weiteres erfindungsgemäßes Merkmal ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, die ein tricyclisches Derivat der Erfindung in Verbindung mit einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff oder Verdünnungsmittel enthält.

Die pharmazeutische Zusammensetzung kann beispielsweise in einer Form vorliegen, die für eine orale, rektale oder parenterale Verabreichung geeignet ist. Zu diesem Zweck kann sie mit Hilfe bekannter Verfahren zu einer Form formuliert werden, zum Beispiel zu Tabletten, Kapseln, wäßrigen oder öligen Lösungen oder Suspensionen, Emulsionen, dispergierbaren Pulvern, Zäpfchen oder sterilen injizierbaren, wäßrigen oder öligen Lösungen oder Suspensionen.

Eine bevorzugte erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ist eine, die für die orale Verabreichung in einer dosierten Einheitsform vorliegt, zum Beispiel eine Tablette oder Kapsel, die zwischen 0,1 mg und 500 mg des tricyclischen Derivates enthält, oder eine für die intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Injektion geeignete, zum Beispiel eine sterile injizierbare Flüssigkeit, die zwischen 0,1 % und 10 % Masse/Masse des tricyclischen Derivates enthält.

Die pharmazeutische Zusammensetzung der Erfindung wird normalerweise an Säugetieren verabreicht, wie zum Beispiel an Menschen, zur Linderung von Angst- und Spannungszuständen in gleicher Weise wie Chlordiazepoxid, wobei im Verhältnis zu Chlordiazepoxid im Hinblick auf Dosismengen für die Stärke und Dauer der Wirkungen der erfindungsgemäßen tricyclischen Verbindungen entsprechende Unterschiede bestehen. Daher erhält jede Person eine orale Dosis zwischen 0,5 mg und 500 mg, vorzugsweise zwischen 0,5 mg und 20 mg an tricyclischem Derivat, oder eine intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Dosis von zwischen 0,5 mg und 100 mg, vorzugsweise zwischen 0,5 mg und 20 mg an tricyclischem Derivat, wobei die Zusammensetzung ein- bis viermal pro Tag verabreicht werden sollte. Die rektale Dosis entspricht annähernd der oralen Dosis. Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele erläutert, jedoch nicht beschränkt. Die Temperaturen sind in °C angegeben, und unter Umgebungstemperatur wird $23^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ verstanden. Chemische Symbole haben die übliche Bedeutung, wenn nichts anderes angegeben ist und es werden die folgenden Abkürzungen benutzt: ml (Millimeter), g (Gramm), mg (Milligramm), Smp. (Schmelzpunkt), TLC (Dünnschichtchromatografie), R_f (relative Beweglichkeit bei der TLC), Min. (Minute), Ra, Rb usw. sind Gattungsbegriffe von Resten (Substituenten) und haben die angegebene Bedeutung, wie sie oben genannt wurde, wenn nichts anderes genannt wird. Wenn nichts anderes angegeben ist, sind die Verhältnisse bei Lösungsmitteln Volumen/Volumen, V/V. Im allgemeinen wurde bei den erfindungsgemäßen Verbindungen bei wenigstens einem Mehrfachen der Dosismengen, bei denen sie ihren minimalen Effekt im SSD-Test zeigen, kein Zeichen offensichtlicher Toxizität gefunden.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

a) 9-Amino-2,3-dihydro-5-methyl-2-propylpyrrol[3,4-b]-chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = Methyl, Rb = Propyl, Rc = H)

0,60 g des in Beispiel 1 e) beschriebenen Benzonitrils wurden in 10 ml Methylenchlorid suspendiert und bei Eisbadtemperatur unter Argonatmosphäre gehalten. Trimethylaluminium (3,48 ml einer 1,35 M Lösung in Heptan) wurde tropfenweise in das Reaktionsgefäß gegeben. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde das Kühlbad entfernt und die Lösung auf Umgebungstemperatur erwärmt und im Anschluß daran bis zum milden Rückfluß (etwa 45°C). Nach vierstündigem Erhitzen bei Rückfluß wurde die Reaktionslösung in einem Eisbad abgekühlt und sorgfältig durch tropfenweisen Zusatz von Wasser abgeschreckt. Das Gemisch wurde mit 10%iger wäßriger NaOH basisch gemacht (pH größer als 9), und anschließend wurde Ethylacetat/Tetrahydrofuran hinzugegeben. Die organische Phase wurde entfernt und nacheinander mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und aufkonzentriert.

Das Rohprodukt wurde über Silicagel chromatografiert unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (3:7) als Eluierungsmittel. Der erhaltene weiße Feststoff wurde aus Aceton/Hexan umkristallisiert, und man erhielt die Titelverbindung als weißen Feststoff (210 mg, 35%); Smp. $220-207^{\circ}\text{C}$ (mit Zersetzung); TLC, $R_f = 0,28$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1); eine geringe Verunreinigung trat bei $R_f = 0,50$ auf.

Analyse berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$:	C 70,56;	H 6,71;	N 16,45
gefunden:	C 69,51;	H 6,69;	N 16,09

b) 3-Methyl-2-nitrobenzencarboxamid

Zu einer Lösung von 13,2 g 3-Methyl-2-nitrobenzoesäure in 150 ml Tetrahydrofuran wurden langsam 11,0 ml Triethylamin bei Umgebungstemperatur gegeben. Nach dreißigminütigem Rühren wurde die Lösung in einem Eisbad abgekühlt, und es wurden 7,6 ml Ethylchloroformiat tropfenweise hinzugesetzt. Im Anschluß an die Zugabe wurde das dicke Gemisch eine Stunde gerührt, während die Temperatur bis etwa 0°C gehalten wurde. Als nächstes ließ man Ammoniak durch das gut gerührte Gemisch hindurchperlen, bis dieses gesättigt war (etwa 15 Minuten). Das Kühlbad wurde entfernt, und das Gemisch wurde zum Erwärmen auf Umgebungstemperatur unter Rühren für 2 Stunden stehen gelassen. Das Gemisch wurde dann zwischen Ethylacetat und Wasser geteilt; um alles festes Material zu lösen, war etwas vorsichtiges Erwärmen erforderlich. Die Schichten wurden getrennt und die organische Phase mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt, wobei ein weißer Feststoff anfiel. Das Verreiben mit Ether/Hexan, gefolgt von einer Filtration, ergab das Carboxamid (12,5 g, 95%); Smp. $189-191^{\circ}\text{C}$; TLC, $R_f = 0,08$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

c) 3-Methyl-2-nitrobenzonitril

Zu einem Gemisch von 12,5 g des Carboxamids von Beispiel 1 b) und 11,2 ml Pyridin, suspendiert in 100 ml Tetrahydrofuran und bei Eisbadtemperatur gehalten, wurden tropfenweise 10,7 ml Trifluoressigsäureanhydrid über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben. Nach der Zugabe wurde die erhaltene Lösung auf Umgebungstemperatur erwärmt und 3 Stunden gerührt. Nach Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter Saugvakuum wurde der erhaltene rohe Feststoff zwischen gleichen Volumina Ethylacetat und Wasser verteilt. Die Schichten wurden getrennt und die Ethylacetatschicht mit Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und durch eine kleine Silicagelplatte filtriert. Nach dem Aufkonzentrieren des Materials wurde der erhaltene Feststoff aus Methylenchlorid/Hexan umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung als weißen Feststoff erhielt (10,5 g, 94%); Smp. $74,5-77^{\circ}\text{C}$; TLC, $R_f = 0,45$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

d) 2-Amino-3-methylbenzonitril (Formel IV) (A = Formel Ia, Ra = Methyl)

4,5 g des im Beispiel 1 c) hergestellten Benzonitrils wurden über 5 % Palladium auf Bariumsulfat, suspendiert in 105 ml Ethanol, bei atmosphärischem Druck hydriert. Nach dem Filtern durch Diatomeenerde zwecks Entfernung des Katalysators wurde die Lösung aufkonzentriert, wobei ein gelber Feststoff (3,79 g) anfiel. Nach der Reinigung durch Chromatografieren des Materials

über Silicagel unter Verwendung von Ether:Hexan (7:13) erhielt man die Titelverbindung (2,53 g, 69%) als ein trübes gelbes Öl, TLC, $R_f = 0,44$, Silicagel, Ether:Hexan (1:1).

e) 2-(1-Propyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)amino-3-methylbenzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = N, Ra = Methyl, Rb = Propyl, n = 1)

Frisch hergestelltes 1-Propyl-2,4-dioxopyrrolidin wurde zusammen mit 1,16 g 3-Carboethoxy-1-propyl-2,4-dioxopyrrolidin (US-PS 4511 568, Beispiel 52 d beschreibt die Herstellung der Methoxy-Verbindung; die Ethoxy-Verbindung kann in ähnlicher Weise hergestellt werden) und 100 ml Acetonitril erhitzt. Nach dem Erhitzen über 1,5 Stunden wurde die flüchtigen Bestandteile unter Saugvakuum entfernt, der Rest bestand aus rohem 2,4-Dioxopyrrolidin, der in 4 ml Toluol aufgenommen wurde. Diese Lösung wurde tropfenweise zu einem am Rückfluß gehaltenen Gemisch von 0,48 g 2-Amino-3-methylbenzonitril aus Beispiel 1 d) gegeben und p-Toluensulfonsäure (36 mg) in 10 ml Toluol. Das am Rückfluß gehaltene Gemisch wurde mit einer Dean-Stark-Falle überdeckt, um bei der Reaktion freigesetztes Wasser als Azeotrop mit Toluol zu sammeln.

Nach der Zugabe von 2,4-Dioxopyrrolidin (über 60 Minuten) wurde das Gemisch für weitere zwei Stunden erhitzt und im Anschluß daran das überschüssige Toluol durch Destillation entfernt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde der Rückstand zwischen Ethylacetat und gesättigtem wäßrigen NaHCO_3 verteilt. Nach Trennung der Schichten wurde die Ethylacetatschicht einmal mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt, um zu einem orangefarbenen Gummi zu gelangen.

Das Chromatografieren des Materials über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat als Eluierungsmittel erbrachte das gewünschte Produkt (0,70 g, 75%) als einen weißen Feststoff; TLC, $R_f = 0,21$, Silicagel, Ethylacetat.

Beispiel 2

a) 9-Amino-2,3-dihydro-5-butyl-2-propylpyrrolo[3,4-b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = Butyl, Rb = Propyl, Rc = H)

Ein Gemisch von 1,0 g des im Beispiel 2 g) beschriebenen Enamins und 0,16 g Zinkbromid (das unter Hochvakuum bei 180°C für eine Stunde getrocknet und auf Umgebungstemperatur abgekühlt worden war) in 5,0 ml Methylenchlorid, gehalten unter einer Argonatmosphäre, wurde in einem Eisbad abgekühlt. Zu diesem Produkt wurde tropfenweise eine Methylenchloridlösung (etwa 10 ml) von frisch hergestelltem Dipropylzink (etwa 0,8 g) gegeben. Nach der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch auf Umgebungstemperatur erwärmt und für eine Stunde gerührt. Das Gemisch wurde im Anschluß daran bis zum Rückfluß erhitzt unter Rühren über 24 Stunden. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde die Reaktionsmischung durch langsames Gießen in überschüssiges, kaltes, wäßriges, gesättigtes NH_4Cl abgeschreckt. Nach zehnminütigem Rühren wurde Ethylacetat hinzugesetzt, und die Schichten wurden getrennt. Die wäßrige Phase wurde mit zusätzlichem Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das rohe Produkt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel und unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (2:3) als Eluierungsmittel gereinigt. Das isolierte Produkt wurde anschließend aus tert-Butylmethylether umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung (0,42 g, 41%) als einen hellweißen kristallinen Feststoff erhielt; Smp. 126–126,5°C; TLC; $R_f = 0,40$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

Analyse berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}$:	C 72,69;	H 7,79;	N 14,13
gefunden:	C 72,74;	H 7,74;	N 14,13

b) 3-[2-(Dimethylamino)ethenyl]-2-nitrobenzonitril

Ein Gemisch von 5,72 g 3-Methyl-2-nitrobenzonitril aus Beispiel 1 c) und 9,5 ml tert-Butoxy-bis(dimethylamino)methan in 30 ml Dimethylformamid wurde unter Rühren für 1,5 Stunden auf 90°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Gemisch zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Phase weiter unter Verwendung von zwei Portionen Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatschichten wurden mit Wasser und dann mit Salzlösung gewaschen. Die Lösung wurde über MgSO_4 getrocknet und durch ein dünnes Silicagelpolster filtriert. Nach dem Aufkonzentrieren des Materials erhielt man einen sehr dunkelbraunen Feststoff. Die Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan ergab die Titelverbindung (6,99 g, 91%) als dunkelbraune Kristalle.

c) 3-Cyan-2-nitrobenzaldehyd

Zu einer Lösung von 1,55 g des Enamins, hergestellt in Beispiel 2 b) in Tetrahydrofuran:Wasser (35 ml:7 ml) wurden etwa 30 mg Osmiumtetroxid gegeben. Nach zehnminütigem Rühren wurde 1,0 g NaIO_4 auf einmal hinzugegeben unter Aufrechterhaltung der Reaktionstemperatur auf weniger als 28°C durch ein kaltes Wasserbad. Über die nächsten 30 Minuten wurden vier Portionen NaIO_4 (0,5 g pro Portion) voneinander getrennt über etwa 6–8 Minuten hinzugegeben. Wenige Minuten nachdem die letzte Portion NaIO_4 hinzugegeben worden war, wurde eine letzte Portion (0,21 g) dazugegeben, so daß es insgesamt 3,21 g NaIO_4 waren. Die Reaktion wurde bei einer Temperatur von weniger als 30°C über die gesamte Zugabe gehalten. Nach Rühren für 1,5 Stunden wurde Ethylacetat und zusätzliches Wasser zugegeben.

Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Schicht mit zusätzlichem Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatschichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Die chromatografische Isolierung über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (2:3) als Eluierungsmittel ergab das Aldehyd (1,01 g, 80%) als einen gelben Feststoff; Smp. 109–111°C; TLC, $R_f = 0,34$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

d) 3-(Hydroxymethyl)-2-nitrobenzonitril

Zu einer Lösung von 0,2 g NaBH_4 in 10 ml Ethanol bei Eisbadtemperatur wurde eine Lösung von 0,93 g 3-Cyan-2-nitrobenzaldehyd aus Beispiel 2 c) in Ethanol:Tetrahydrofuran (15 ml:15 ml) gegeben. Nachdem die Zugabe beendet war, wurde die Lösung auf Umgebungstemperatur erwärmt und 30 Minuten gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden unter Saugvakuum entfernt und der Rückstand in Wasser suspendiert. Verdünnte (1% wäßrige) Salzsäure wurde langsam hinzugegeben bis die Gasentwicklung beendet war. Dann wurde Ethylacetat hinzugegeben, gefolgt von einer Sättigung der wäßrigen Schicht mit K_2CO_3 . Die Schichten wurden getrennt und die Ethylacetatschicht mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und aufkonzentriert. Dabei erhielt man die Titelverbindung (0,85 g, 90%) als einen gelben Feststoff; TLC, $R_f = 0,25$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

e) 2-Amino-3-(hydroxymethyl)benzonitril (Formel IV, A = Formel Ia, Ra = Hydroxymethyl)

Zu einer Suspension von 1,84 g Zinkstaub in 8,0 ml Tetrahydrofuran, die mechanisch bei 0°C unter einer Argonatmosphäre gerührt wurde, gab man langsam Titanium(III)chlorid (10 ml einer 20% [Masse/Masse] Lösung in Wasser). Das Gemisch wurde 30 Minuten bei Eisbadtemperatur stark gerührt. 1,0 g einer Lösung von 3-(Hydroxymethyl)-2-nitrobenzonitril aus Beispiel 2 d) in 4,0 ml Tetrahydrofuran wurde dann über einen Zeitraum von 2 bis 3 Minuten zu dem Zink-Titanium(III)chloridgemisch hinzugegeben. Nach fünfzehnminütigem Rühren wurde wäßriges Natriumhydroxid (20%) zugegeben, um den pH-Wert des Gemisches auf etwa 7 einzustellen. Die Zugabe von mehr Wasser und etwas Ethylacetat war erforderlich, um ein wirksames Rühren zu gestatten.

Das Gemisch wurde durch ein Polster aus Diatomeenerde filtriert. Das Polster aus Diatomeenerde wurde mit frischem Ethylacetat nach der Filtration gemischt, und die Suspension wurde noch einmal durch frische Diatomeenerde filtriert. Die vereinigten Filtrate wurden getrennt und die abgetrennte wäßrige Phase mit frischem Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatschichten wurden mit Salzlösung gewaschen, mit Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Das rohe Produkt wurde durch Chromatografieren über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel gereinigt. Man erhielt die Titelverbindung (0,71 g, 85%) als einen hellgelben Feststoff; Smp. 117–119,5°C; TLC, R_f = 0,37, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

f) 2-(1-Propyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)amino-3-(hydroxymethyl)-benzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = Hydroxymethyl, Rb = Propyl)

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 e) wurde frisch hergestelltes 1-Propyl-2,4-dioxopyrrolidin aus 21,3 g 3-Carboxy-1-propyl-2,4-dioxopyrrolidin in 3500 ml Acetonitril bereitet. Ein Gemisch von 9,87 g 2-Amino-3-(hydroxymethyl)benzonitril aus Beispiel 2 e), des 1-Propyl-2,4-dioxopyrrolidins und 0,64 g p-Toluensulfonsäure in Toluol:Methylchlorid (50 ml:50 ml) wurde bis zum mäßigen Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer Dean-Stark-Falle überdeckt, um Wasser zu entfernen, das als Azeotrop mit Methylchlorid und Toluol anfiel. Die Erwärmung wurde solange fortgesetzt, bis etwa 50 ml des Lösungsmittels aufgefangen worden waren.

Es wurde eine weitere Menge von 75 ml Methylchlorid hinzugegeben, und es wurden weitere 50 ml aufgefangen. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt und zwischen Ethylacetat und gesättigtem wäßrigem NaHCO₃ verteilt. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Phase mit zusätzlichem Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Wasser und Salzlösung nacheinander gewaschen. Nach dem Trocknen (MgSO₄) und Einengen wurde das rohe Produkt durch Chromatografieren über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (2:3) als Eluierungsmittel gereinigt. Das Enamin (17,4 g, 96%) wurde als viskose Flüssigkeit erhalten, die beim Stehen langsam fest wurde; TLC, R_f = 0,17, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

g) 2-(1-Propyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)amino-3-(chloromethyl)-benzonitril (Formel IIa, A' = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = -CH₂Cl, Rb = Propyl)

6,31 g des in Beispiel 2 f) hergestellten Enamins wurden mit 6,69 g Triphenylphosphin und 22,5 ml Kohlenstofftetrachlorid in 50 ml Methylchlorid vermischt. Nach dem Rühren über Nacht (etwa 15 Stunden) und einer zusätzlichen Portion von 1,83 g Triphenylphosphin wurde hinzugegeben und das Gemisch weitere 4 Stunden gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Phase unter Verwendung von zusätzlichem Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das restliche Öl wurde in Methylchlorid:Hexan (1:1, 60 ml) gelöst und mit Kratzen begonnen, bis Kristallisation eintrat. Nach wenigen Stunden wurde das gewünschte Produkt abfiltriert. Das Produkt wurde mit Methylchlorid:Hexan (1:1) gewaschen. Das Filtrat wurde eingeeengt und der erhaltene feste Rückstand (meist Triphenylphosphinoxid) aus tert-Butylmethylether umkristallisiert. Nach dem Abfiltrieren des Triphenylphosphinoxids wurde das Filtrat eingeeengt und im Anschluß daran aus Methylchlorid:Hexan (1:1) umkristallisiert, um einen zusätzlichen Teil der Titelverbindung zu erhalten. Man erhielt die Titelverbindung (4,21 g, 62% Gesamtausbeute) als einen hellgelben kristallinen Feststoff; Smp. 170–172,5°C; TLC, R_f = 0,12, Silicagel, Ether.

Beispiele 3 bis 6

Das in Beispiel 2 a) beschriebene Verfahren wurde wiederholt, wobei man Verbindungen der Formel I erhielt, worin A = Formel Ia, X = N, n = 1, Rb = Propyl, Rc = H ist und wo Ra wie in Tabelle I aufgeführt variiert wurde. Um Verbindungen gemäß Tabelle I zu erhalten (Verbindungen der Formel I), wurden die folgenden Diorganozinkreagentien anstelle von Dipropylzink verwendet:

Beispiel 3: Diethylzink;

Beispiel 4: bis(2-Methylpropyl)zink;

Beispiel 5: bis(2-Propyl)zink; und

Beispiel 6: Diphenylzink.

Tabelle I

Beispiel	Ra	Ausbeute	Smp. °C
3	Propyl	66%	159–160**
4	3-Methylbutyl	44%	125–128**
5	2-Methylpropyl	35%	154–155*
6	Benzyl	23%	219–220,5**

Elementaranalyse

Beispiel	Summenformel		C	H	N
3	$C_{17}H_{21}N_3O$	berechn.	72,08	7,47	14,83
		gef.	72,08	7,50	14,08
4	$C_{18}H_{25}N_3O$	berechn.	73,29	8,09	13,49
		gefund.	72,98	8,08	13,34
5	$C_{18}H_{23}N_3O$	berechn.	72,70	7,79	14,13
		gefund.	72,70	7,68	14,10
6	$C_{21}H_{21}N_3O$	berechn.	76,11	6,39	12,68
		gefund.	75,81	6,64	12,22

* Umkristallisationslösungsmittel war t-Butylmethylether/Hexan

** Umkristallisationslösungsmittel war t-Butylmethylether

Beispiel 7

a) 9-Amino-2,3-dihydro-5-(2-thienylmethyl)-2-propylpyrrolo[3,4-b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = 2-Thienylmethyl, Rb = Propyl, Rc = H)

0,17 g Natriumhydrid (55%ig in Öl) wurden unter Argon mit frisch destilliertem Tetrahydrofuran gewaschen, gefolgt von einer Resuspension in 2,0 ml Tetrahydrofuran und Kühlen in einem Eisbad. Eine Lösung von 1,20 g des Enamins, hergestellt in Beispiel 7 b), in 5 ml Tetrahydrofuran wurde tropfenweise zu der schnell gerührten Natriumhydridsuspension gegeben. Nach der Zugabe wurde das Gemisch langsam auf Umgebungstemperatur unter Rühren erwärmt, bis die Gasentwicklung abgeschlossen war (etwa 30 Minuten). Zu dem gerührten Gemisch wurden auf einmal 0,81 g Kadmiumchlorid gegeben, gefolgt von einer langsamen Erwärmung bis zum starken Rückfluß. Das Gemisch wurde einmal flüchtig am Rückfluß gehalten, 5,0 ml Toluol wurden hinzugegeben, und es wurde erhitzt, bis die Heizbad(Silikonöl)temperatur 110°C erreichte. Nach zwei Stunden wurde das Gemisch auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit Wasser abgeschreckt.

Im Anschluß daran wurde Ethylacetat hinzugesetzt, gefolgt von einigen wenigen Millilitern gesättigter wäßriger Ethylendiamintetraessigsäure-Dinatriumsalz, um die Kadmiumsalze zu entfernen. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Phase mit weiterem Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden einmal mit gesättigtem wäßrigem $NaHCO_3$ und dann mit Salzlösung gewaschen und dann über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Einengen des Materials folgte die Reinigung durch Chromatografie über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel, wobei ein gelbrötlicher Feststoff anfiel. Die Umkristallisation aus tert-Butylmethylether/Hexan ergab die Titelverbindung (Chinolin) (0,69 g, 57%) als hellgelben Feststoff; Smp. 202–203,5°C; TLC, R = 0,40, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

Analyse berechnet für $C_{19}H_{19}N_3OS$: C 67,63; H 5,68; N 12,45
 gefunden: C 67,29; H 5,41; N 12,36

b) 2-(1-Propyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)amino-3-(2-thienyl)-methylbenzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = 2-Thienylmethyl, Rb = Propyl)

Zu einer Suspension von 1,80 g des Enamins von Beispiel 2 g) und 0,28 g trockenem Zinkbromid in 15 ml Methylenchlorid wurden bei 0°C tropfenweise etwa 3,5 g bis(2-Thienyl)zink in 10 ml Methylenchlorid gegeben. Nach einstündigem Rühren bei 0°C und zwei Stunden bei Umgebungstemperatur wurde das Gemisch durch langsames Gießen in überschüssiges, kaltes, wäßriges, gesättigtes NH_4Cl abgeschreckt. Nach dem Rühren über einige Minuten wurde Ethylacetat hinzugegeben, die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Schicht mit zusätzlichem Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel ergab die Titelverbindung als einen gelben Gummi (1,22 g, 58%); TLC, R_f = 0,36, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (3:1).

Beispiele 8–9

Das in Beispiel 7 beschriebene Verfahren wurde wiederholt für die Synthese der Verbindungen der Formel II, worin A = Formel Ia, Rb = Propyl, X = N, n = 1, Rc = H, Ra = Cyclopentylmethyl (Beispiel 8) oder Cyclopropylmethyl (Beispiel 9) sind, durch Einsatz der Diorganozinkreagentien Dicyclopentylzink und Dicyclopropylzink für das bis(2-Thienyl)zink aus Beispiel 7 b). Die Ergebnisse dieser Beispiele sind in Tabelle II enthalten.

Tabelle II

Beispiel	Ra	Enamin- ausbeute	Chinolin- ausbeute	Smp. °C
8	Cyclopentylmethyl	99 %	48 %	160–160,5
9*	Cyclopropylmethyl	60 %	77 %	157,5–158

* Das eingesetzte Dicyclopropylzink (anstelle von Bis(2-thienyl)-zink) wurde nach einem Verfahren hergestellt, das im Method. der Organischen Chemie, a. a. O., S. 598, beschrieben worden ist.

Elementaranalyse

Beispiel	Summenformel		C	H	N
8	$C_{20}H_{26}N_3O$	berechn.	74,27	7,79	12,99
		gefund.	73,88	7,75	12,93
9*	$C_{18}H_{21}N_3O$	berechn.	73,19	7,17	14,23
		gefund.	73,24	7,15	14,16

* Das eingesetzte Dicyclopropylzink (anstelle von Bis(2-thienyl)-zink) wurde nach einem Verfahren hergestellt, das im Method. der Organischen Chemie, a. a. O., S. 598, beschrieben worden ist.

Beispiel 10

a) 9-Amino-2,3-dihydro-5-pentyl-2-propylpyrrolo[3,4-b]-chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = Pentyl, Rb = Propyl, Rc = H)

Es wurde nach dem Verfahren gemäß Beispiel 7 a) gearbeitet, mit der Ausnahme, daß folgende Änderungen oder Substitutionen erfolgten: es wurde das Enamin aus Beispiel 10 f) (1,10 g) verwendet anstelle des Enamins von Beispiel 7 b); NaH (0,79 g, 55%ig in Öl anstelle von 0,17 g), Tetrahydrofuran (5,0 ml anstelle von 2,0 ml), Kadmiumchlorid (0,79 g anstelle von 0,81 g) und Toluol (5,0 ml anstelle von dem Betrag aus Beispiel 7 a). Nach beendeter Reaktion und Isolierung des Rohproduktes gemäß der Beschreibung in Beispiel 7 a) wurde das Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (3:7) als Eluierungsmittel gereinigt. Die Umkristallisation des Produktes ergab die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (0,73 g, 66%); Smp. 140,5–142°C; TLC, R_f = 0,38, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

Analyse berechnet für $C_{19}H_{26}N_3O$: C 73,29; H 8,08; N 13,49
 gefunden: C 73,37; H 8,06; N 13,64

b) N-(Isonitrosoacetyl)-2-pentylanilin

Zu einer warmen Lösung (etwa 40 bis 45°C) von 10,1 g Chloralhydrat und 108 g Natriumsulfat-dekahydrat in 400 ml Wasser wurde eine Lösung von 10,3 g 2-Pentylanilinhydrochlorid in 400 ml Wasser hinzugegeben.

Eine Lösung von 11,7 g Hydroxylaminhydrochlorid in 65 ml Wasser wurde als nächstes hinzugesetzt und das Gemisch schnell bis zu einer inneren Temperatur von etwa 103 bis 104°C erhitzt. Das Gemisch wurde 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, gefolgt von einer Abkühlung in einem Eisbad und der Zugabe von Ethylacetat. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Phase weiter extrahiert mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Die Reinigung durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:4) ergab die Titelverbindung als braunes Öl (9,1 g, 75%); TLC, R_f = 0,28, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:3).

c) 7-Pentylisatin

Zu 30 ml warmer (etwa 50°C) konzentrierter Schwefelsäure wurde in mehreren Portionen das in Beispiel 10 b) beschriebene Produkt (9,1 g) gegeben. Das Gemisch wurde schnell auf 80°C erwärmt und dann 3 bis 4 Minuten gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch unter Rühren in 400 ml Eis/Wasser gegossen. Der rohe orangefarbene Feststoff wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatschicht wurde mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und anschließend durch ein kleines Polster aus Silicagel gegossen. Die Umkristallisation des rohen Produktes aus tert-Butylmethylether/Hexan ergab die Titelverbindung als orangefarbenen Feststoff (5,51 g, 66%); Smp. 119–121°C; TLC, R_f = 0,31, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:3).

d) 7-Pentylisatin-3-oxim

Eine Suspension von 5,51 g des in Beispiel 10 c) beschriebenen Isatins in 20 ml Ethanol wurde vorsichtig erwärmt, gefolgt von einer Zugabe von 2,47 g Hydroxylaminhydrochlorid gelöst in 10 ml Wasser. Das Gemisch wurde unter Rühren für 10 Minuten auf etwa 80°C erhitzt und anschließend auf Umgebungstemperatur abgekühlt und 30 Minuten gerührt. Der ausgefällte gelbe Feststoff wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhielt die Titelverbindung (4,50 g, 76%) als flockiges gelbes Pulver; TLC, R_f = 0,16, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (2:3).

e) 2-Amino-3-pentylbenzonitril (Formel IV, Ra = Pentyl, A = Formel Ia)

1,11 g Natriummetall wurden mit 10 ml Methanol umgesetzt. Das überschüssige Methanol wurde im Hochvakuum entfernt, während der Rückstand (Natriummethoxid) auf 140°C erhitzt wurde. Der Rückstand wurde in 10 ml Diethylenglycol suspendiert, gefolgt von einer Zugabe von 4,50 g des in Beispiel 10 d) beschriebenen Isatinoxims. Das Gemisch wurde schnell auf 195°C ($\pm 10^\circ C$) für 30 Minuten erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Gemisch zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und dreimal mit Ethylacetat:Ether (1:1) extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden getrocknet ($MgSO_4$) und zu einem purpurroten Öl aufkonzentriert. Die Reinigung durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:9) als Eluierungsmittel ergab die gewünschte Verbindung (2,17 g; 59%) als braunes Öl; TLC, R_f = 0,60, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

f) 2-(1-Propyl-2-oxo-3-pyrrolidin-4-yl)amino-3-pentylbenzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = Pentyl, Rb = Propyl) Frisch hergestelltes 1-Propyl-2,4-dioxopyrrolidin, hergestellt wie im Beispiel 1 e) beschrieben aus 1,88 g 3-Carboethoxy-1-propyl-2,4-dioxopyrrolidin in 400 ml Acetonitril, wurde in 3 ml Toluol aufgenommen. Diese Lösung wurde tropfenweise zu einer am Rückfluß gehaltenen Lösung von 0,83 g 2-Amino-3-pentylbenzonitril (Beispiel 10 e) und einer katalytischen Menge p-Toluensulfonsäure in 5 ml Toluol gegeben. Das dabei entstandene Toluol/Wasser-Azeotrop wurde über eine Dean-Stark-Falle entfernt.

Nach der Zugabe von 1-Propyl-2,4-dioxopyrrolidin (etwa 45 Minuten) wurde das Gemisch für 3 Stunden am Rückfluß erhitzt. Das überschüssige Toluol wurde abdestilliert und der Rückstand auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und gesättigtem wäßrigem $NaHCO_3$ verteilt und die Schichten getrennt. Die wäßrige Phase wurde einmal mit Ethylacetat extrahiert, und im Anschluß daran wurden die vereinigten Ethylacetatschichten mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und zu einem braunen Öl eingeeengt. Die Chromatografie-Isolierung des Materials über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (3:2) als Eluierungsmittel ergab das Titelprodukt als dicken Gummi (1,12 g, 82%) das langsam bei Stehenlassen verfestigte; TLC, R_f = 0,43, Silicagel, Ethylacetat.

Beispiel 11

- a) 9-Amino-5-Methyl-2-(2-propenyl)-2,3-dihydrocyclopenta[b]-chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = >C-H, n = 1, Ra = Methyl, Rb = 2-Propenyl, Rc = H)

1,53 g des in Beispiel 11 b) beschriebenen Enamins wurden unter Stickstoff mit 1,48 g Kupfer(II)acetat in 17 ml Dimethylformamid gemischt. Die Temperatur des Gemisches wurde in einem vorgeheizten Ölbad auf 125°C erniedrigt, und es wurde 3,5 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Methylenchlorid und wässrigem NH₄OH verteilt. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Phase weiter mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridschichten wurden filtriert, um suspendierte teilchenförmige Bestandteile zu entfernen. Die organische Schicht wurde über MgSO₄ getrocknet und eingedampft, wobei man ein braunes Öl (1,04 g) erhielt. Chromatografie über Silicagel unter Verwendung von Methanol: Methylenchlorid (3:97) als Eluierungsmittel ergab 0,34 g (22%) der Titelverbindung, Smp. 188,5–190°C; TLC, R_f = 0,26, Silicagel, Methanol:Methylenchlorid (3:97).

Analyse berechnet für C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O:	C 76,16;	H 6,39;	N 11,10
gefunden:	C 75,91;	H 6,41;	N 11,00

- b) 2-[1-Oxo-5-(2-propenyl)-2-cyclopenten-3-yl]amino-3-methylbenzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = >C-H, n = 1, Ra = Methyl, Rb = 2-Propenyl)

1,55 g des in Beispiel 1 d) beschriebenen Produktes wurden zusammen mit 1,7 g 4-(2-Propenyl)-1,3-cyclopentandion (hergestellt gemäß US-PS 4546 104) und 0,25 g p-Toluensulfonsäure in 36,5 ml Toluol am Rückfluß gehalten. Das sich bildende Wasser wurde als Azeotrop mit Toluol in einer Dean-Stark-Falle entfernt. Nach dem Erhitzen über 6 Stunden wurden die flüchtigen Bestandteile im Vakuum entfernt und der rohe Rückstand über Silicagel unter Verwendung von Methanol:Methylenchlorid (9:191) als Eluierungsmittel chromatografiert. Dabei erhielt man ein dunkelbernsteinfarbenes Pulver (1,53 g, 52%) als die Titelverbindung; TLC, R_f = 0,26, Silicagel, Methanol:Chloroform (1:24).

Beispiel 12

- a) 9-Amino-5-pentyl-2-(2-propenyl)-2,3-dihydrocyclopenta[b]-chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = >C-H, n = 1, Ra = Pentyl, Rb = 2-Propenyl, Rc = H)

Es wurde nach einer ähnlichen Verfahrensweise wie im Beispiel 7 a) gearbeitet, wobei die folgenden Veränderungen und Substitutionen vorgenommen wurden: 1,21 g des in Beispiel 12 b) beschriebenen Enamins, 0,186 g Natriumhydrid, 0,86 g wasserfreies Kadmiumchlorid in Tetrahydrofuran (4 ml anstelle von 2,0 ml) und 5,0 ml Toluol. Nach der Aufarbeitung und Isolierung des Rohproduktes wie im Beispiel 7 a) beschrieben, wurde das Material über Silicagel chromatografiert unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Die Umkristallisation aus tert-Butyl-methylether/Hexan ergab das Titelprodukt (0,71 g, 59%) als einen hellgelben Feststoff; Smp. 90–91,5°C; TLC, R_f = 0,58, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

Analyse berechnet für C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O:	C 77,89;	H 7,84;	N 9,08
gefunden:	C 77,78;	H 7,95;	N 8,95

- b) 2-[1-Oxo-5-(2-propenyl)-2-cyclopenten-3-yl]amino-3-pentylbenzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = >C-H, n = 1, Ra = Pentyl, Rb = 2-Propenyl)

Es wurde wie im Beispiel 11 b) gearbeitet mit den folgenden Änderungen und Substitutionen: 1,51 g 2-Amino-3-pentylbenzonitril aus Beispiel 10 e) anstelle des Nitrils aus Beispiel 1 d) und 1,30 g 4-(2-Propenyl)-1,3-cyclopentandion (anstelle der in Beispiel 11 b) genannten Menge) in 10 ml Toluol (anstelle der in Beispiel 11 b) genannten Menge). Nach einem Erwärmungsintervall von 5,5 Stunden wurde überschüssiges Toluol abdestilliert und der Rückstand auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Nach der Verteilung des Rückstandes zwischen gesättigtem wässrigem NaHCO₃ und Ethylacetat erfolgte die Trennung der Schichten und das Waschen der Ethylacetatschicht mit Salzlösung. Nach dem Trocknen und Eindampfen des Materials wurde das Rohprodukt über Silicagel chromatografiert unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Man erhielt die Titelverbindung (1,21 g; 49%) als einen gelben Gummi; TLC, R_f = 0,23, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

Beispiel 13

- a) 8-Amino-3-pentyl-6-propyl-5,6-dihydrothieno[3,4-e]-pyrrol[3,4-b]pyridin-7(1H)-on (Formel I, A = Formel Ib, X = N, Y = S, n = 1, Ra = Pentyl, Rb = Propyl, Rc = H)

0,73 g des in Beispiel 13 d) hergestellten Produktes wurden in eine Bombe aus rostfreiem Stahl gegeben, die weiterhin 15 ml Ethanol gegeben wurden, in die vorher mit gasförmigem Ammoniak bei 0°C gesättigt worden waren. Die Bombe wurde geschlossen und dann über Nacht (etwa 15 Stunden) auf 100°C erhitzt.

Nach dem Abkühlen und Einengen des Materials wurde der erhaltene dunkle Feststoff durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Das chromatografierte Material wurde aus Ethylacetat/Ether umkristallisiert, wobei man einen gelben Feststoff erhielt (0,50 g, 72%), der das Titelprodukt darstellte; Smp. 167–169°C; TLC, R_f = 0,20, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

Analyse berechnet für C ₁₇ H ₂₃ N ₃ OS:	C 64,32;	H 7,30;	N 13,24
gefunden:	C 64,15;	H 7,34;	N 13,10

- b) 3-(1-Propyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)amino-2-pentyl-4-carbomethoxythiophen

Frisch hergestelltes 1-Propyl-2,4-dioxopyrrolidin wurde wie im Beispiel 1 e) beschrieben aus 3,55 g 3-Carbomethoxy-1-propyl-2,4-dioxo-pyrrolidin in 100 ml Acetonitril hergestellt. Das 1-Propyl-2,4-dioxopyrrolidin wurde mit 2,70 g Methyl-3-amino-2-pentylthiophen-4-carboxylat in 65 ml Toluol vermischt. Das Gemisch wurde zwei Stunden am Rückfluß gehalten, wobei das Wasser/Toluol-Azeotrop unter Verwendung einer Dean-Stark-Falle entfernt wurde. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Toluols wurde der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen, nacheinander mit gesättigtem wässrigem Na₂CO₃ und Salzlösung gewaschen, anschließend über Na₂SO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Die chromatografische Reinigung über Silicagel ergab das Titelprodukt (3,92 g; 94%) als ein gelbes Öl; TLC, R_f = 0,12, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

c) 5,6-Dihydro-8-hydroxy-3-pentyl-6-propylpyrrol[3,4-b]-thien[3,4-e]pyridin-7(1H)-on (Formel VII, $n = 1$, $X = N$, $R_a = \text{Pentyl}$, $R_b = \text{Propyl}$, $W = \text{OH}$)

Eine Lösung von 1,70 g des in Beispiel 13b) beschriebenen Enamins wurde zu einer Lösung von frisch hergestelltem Natriumethoxid in Ethanol (0,11 g Natrium in 5,0 ml Ethanol) gegeben. Zusätzliche 10 ml Ethanol waren zur Unterstützung des Rührens erforderlich. Dann wurde das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Das Gemisch wurde in 25 ml Wasser gegossen und der erhaltene Niederschlag gesammelt, der das Titelprodukt darstellte (1,2 g, 78%) als einen gelben Feststoff; Smp. größer als 285°C; TLC, $R_f = 0,05$, Silicagel, Methanol:Chloroform (1:19).

d) 8-Chlor-3-pentyl-6-propyl-5,6-dihydrothieno[3,4-e]-pyrrol[3,4-b]pyridin-7(1H)-on (Formel III, $n = 1$, $X = N$, $R_a = \text{Pentyl}$, $R_b = \text{Propyl}$, $Z = \text{Cl}$)

0,94 g des in Beispiel 13c) beschriebenen Produktes wurden in 25 ml Thionylchlorid suspendiert, gefolgt von der Zugabe einiger weniger Tropfen Dimethylformamid. Nach 30 Minuten bei Umgebungstemperatur wurde das überschüssige Thionylchlorid unter Saugvakuum entfernt. Zu dem Rückstand wurde Ether gegeben, wobei ein Niederschlag anfiel. Die Filtration ergab das Titelprodukt (0,73 g, 74%) als ein orangefarbenes Pulver; TLC, $R_f = 0,88$, Silicagel, Methanol:Chloroform (1:19).

Beispiele 14-15

Das in Beispiel 13d) beschriebene Verfahren wurde wiederholt unter Verwendung von Butyl- und Propyl substituierten Thiophenen, die nach dem in der US-PS 4317915 beschriebenen Verfahren hergestellt worden waren, um zu Verbindungen der Formel IV zu gelangen, worin $R_a = \text{Butyl}$ und Propyl und $A = \text{Formel Ib}$ darstellen. Diese Butyl- und Propyl substituierten Thiophene wurden für Beispiele 14 und 15 eingesetzt. In Tabelle III sind Verbindungen der Formel I aufgeführt, worin $A = \text{Formel Ib}$, $X = N$, $n = 1$, $R_b = \text{Propyl}$ und $R_c = H$ und worin R_a die in der Tabelle angegebene Bedeutung aufweist.

Tabelle III

Beispiel	R_a	Ausbeute*	Smp. °C
14	Butyl	22 %	184-185**
15	Propyl	26 %	200-202***

Elementaranalyse

Beispiel	Summenformel		C	H	N
14	$C_{18}H_{21}N_3OS$	berechn.	63,33	6,98	13,85
		gefund.	63,37	7,02	13,68
15	$C_{15}H_{19}N_3OS$	berechn.	62,25	6,62	14,52
		gefund.	61,66	6,58	14,28

* Ausbeute für die letzte Stufe

** umkristallisiert aus t-Butylmethylether/Hexan/Ethylacetat

*** umkristallisiert aus Ethylacetat/Hexan

Beispiel 16

a) 8-Amino-5,6-dihydro-3-pentyl-6-propyldipyrrol[3,2-b:3,4-e]pyridin-7(1H)-on (Formel I, $A = \text{Formel Ic}$, $X = N$, $Y = >N-R_d$, $n = 1$, $R_a = \text{Pentyl}$, $R_b = \text{Propyl}$, $R_c = H$, $R_d = H$)

Es wurde nach einem ähnlichen Verfahren gearbeitet wie im Beispiel 7a) beschrieben. Dabei wurde das in Beispiel 16a) hergestellte Enamin (1,65 g) anstelle des Enamins aus Beispiel 7b) eingesetzt sowie Natriumhydrid (0,25 g, 55% in Öl anstelle von 0,17 g) und 1,05 g Kadmiumchlorid in 20 ml Toluol mit der gleichen Menge an Tetrahydrofuran (2 ml) wie in Beispiel 7a). Es wurde auch eine geringe Menge an Dimethylformamid eingesetzt, um die Solubilisierung des Enamins bei Beginn der Reaktion zu unterstützen. Nach einem Wärmeintervall (1,5 Stunden bei 100°C) wurde das Gemisch auf Umgebungstemperatur abgekühlt und im Vakuum eingeeengt.

Der Rückstand wurde unter Verwendung von Wasser und Ethylacetat: Tetrahydrofuran (2:1) verteilt, wobei eine geringe Menge Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) hinzugesetzt wurde. Die Schichten wurden getrennt und die wässrige Phase mit weiterem Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über Silicagel unter Verwendung von Methanol:Methylenchlorid (1:19) als Eluierungsmittel chromatografiert. Der erhaltene Feststoff wurde aus Tetrahydrofuran/Ethylacetat/Methanol umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung als einen weißen Feststoff (1,01 g, 61%) erhielt; Smp. höher als 225°C; TLC, $R_f = 0,13$, Silicagel, Methanol:Chloroform (1:19).

Analyse berechnet für $C_{17}H_{24}N_4O$:	C 67,96;	H 8,05;	N 18,65
gefunden:	C 67,60;	H 7,92;	N 18,18

b) 2-Formylheptannitril

Eine Lösung von 18,9 g Kalium-tert-butoxid in einem gemischten Lösungsmittelsystem aus 150 ml Tetrahydrofuran, und 100 ml Toluol wurde auf 75°C erhitzt. Eine Lösung von 11,2 g Heptannitril und 24 ml Ethylformiat in 50 ml Toluol wurde dann tropfenweise zu der warmen tert-Butoxid-Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 Stunden bei 75°C gerührt und dann mit einem Eisbad gekühlt. Zu dem Gemisch wurde Ether gegeben und dann Wasser. Die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde einmal mit Ether gewaschen und dann auf einen pH-Wert von etwa 3 mit 6N wässriger Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit Natriumchlorid gesättigt und anschließend zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherextrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt, wobei man die Titelverbindung als ein gelbes Öl erhielt (10,7 g; 77%).

c) 2-[(Cyanmethyl)aminomethylen]heptannitril

10,7 g 2-Formylheptannitril, 7,9 g Natriumacetat und 8,9 g Aminoacetonnitril-Hydrochlorid wurden zusammen in 200 ml Methanol:Wasser (8:2) gemischt. Nach zweistündigem Rühren bei Umgebungstemperatur wurde Methanol unter Saugvakuum entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die Schichten wurden getrennt und die Ethylacetatschicht mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt, wobei man ein gelbes Öl erhielt. Die chromatografische Reinigung des Materials über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan als Eluierungsmittel ergab einen hellgelben Feststoff als ein Isomerengemisch (11,8 g; 85%); TLC, $R_f = 0,37$ und $0,50$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

d) 3-Amino-2-cyan-4-pentylpyrrol (Formel IV, A = Formel Ic, Y = >N-Rd, Ra = Pentyl, Rd = H)

Zu einer Lösung von 11,1 g des in Beispiel 16c) beschriebenen Produktes und 10,4 ml Triethylamin in 100 ml Methylchlorid bei 0°C wurden tropfenweise 6,90 ml Ethylchloroformiat gegeben. Das erhaltene dunkle Gemisch wurde eine Stunde bei 0°C gerührt und dann auf Umgebungstemperatur erwärmt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 11,2 ml 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en. Das Gemisch wurde bis zum Rückfluß erhitzt und sechs Stunden gerührt. Im Anschluß daran wurde das Gemisch auf Umgebungstemperatur abgekühlt und über Nacht gerührt (etwa 16 Stunden). Das Gemisch wurde zwischen Ether und Wasser verteilt und die Schichten getrennt. Die wäßrige Phase wurde weiterhin mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Schichten mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und eingeeengt. Dabei erhielt man ein dunkles Öl. Dieses dunkle Öl wurde mit 1 g wasserfreiem, pulverförmigen Na_2CO_3 in Methanol bei Umgebungstemperatur über eine Stunde gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden entfernt und der Rückstand zwischen Ether und Wasser verteilt. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherschichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wurde über Silicagel chromatografiert unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:4) als Eluierungsmittel. Der erhaltene orangefarbene Feststoff wurde aus Toluol/Hexan umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung als ein hellweißes Pulver (6,05 g, 54%) erhielt; Smp. 49–50,5°C; TLC, $R_f = 0,26$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:3).

e) 3-(1-Propyl-2-oxo-3-pyridin-4-yl)amino-4-pentyl-2-cyan-pyrrol (Formel II, A = Formel Ic, X = N, Y = >N-Rd, n = 1, Ra = Pentyl, Rb = Propyl, Rd = H)

Es wurde frisches 1-Propyl-2,4-dioxopyrrolidin wie im Beispiel 1 e) beschrieben aus 1,91 g 3-Carboethoxy-1-propyl-2,4-dioxopyrrolidin in 400 ml Acetonitril hergestellt. Das 1-Propyl-2,4-dioxo-pyrrolidin wurde anschließend mit 1,15 g 3-Amino-2-cyan-4-pentylpyrrol aus Beispiel 16d) in 20 ml Toluol kondensiert, wobei eine katalytische Menge p-Toluensulfonsäure eingesetzt wurde. Nach einstündigem Erhitzen am Rückfluß unter Verwendung einer Dean-Stärke-Falle zur Entfernung des gebildeten Wassers, wurde das Gemisch auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Der ausgefällte Feststoff wurde abfiltriert und mit Ether gewaschen, wobei man das Titelprodukt als einen weißen Feststoff erhielt (1,78 g, 92%) TLC, $R_f = 0,08$, Silicagel, Methanol:Chloroform (1:19).

Beispiel 17

a) 8-Amino-3-pentyl-6-(2-propenyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrrol-[3,2-b]chinolin-7-(1H)-on (Formel I, A = Formel Ic, X = >C-H, Y = >N-Rd, N = 2, Ra = Pentyl, Rb = 2-Propenyl, Rd = H, Rc = H)

3,41 g des in Beispiel 17b) beschriebenen Enamins wurden nach dem im Beispiel 7a) beschriebenen Verfahren cyclisiert, wobei Natriumhydrid (0,51 g, 55% in Mineralöl anstelle von 0,17 g) und Kadmiumchlorid (2,11 g anstelle von 0,81 g) in Tetrahydrofuran (10,0 ml anstelle von 2,0 ml) und Toluol (10,0 ml anstelle der in Beispiel 7a) genannten Menge) eingesetzt wurden. Die Reaktion benötigte bis zum Abschluß 15 Stunden bei 90 bis 95°C. Im Anschluß daran erfolgte die Isolierung des Rohproduktes wie im Beispiel 7a) beschrieben. Das Rohmaterial wurde über Silicagel chromatografiert unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Dabei erhielt man das Titelprodukt (2,66 g, 78%) als einen weißen Feststoff, Smp.: zersetzt sich bei mehr als 195°C; TLC, $R_f = 0,29$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1) plus etwa 2% Triethylamin.

Analyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}$:	C 73,19;	H 8,09;	N 13,49
gefunden:	C 72,58;	H 8,04;	N 13,21

b) 3-[1-Oxo-5-(2-propenyl)-2-cyclohexen-3-yl]amino-4-pentyl-2-cyanpyrrol (Formel II, A = Formel Ic, X = >CH, Y = >N-Rd, n = 2, Ra = Pentyl, Rb = 2-Propenyl, Rc = H, Rd = H)

Ein Gemisch von 2,0 g 3-Amino-2-cyan-4-pentylpyrrol aus Beispiel 16d) und 2,06 g 4-(2-Propenyl)-1,3-cyclohexandion (hergestellt wie in der US-PS 4546 104 beschrieben) wurde in 25 ml Toluol erhitzt, das eine katalytische Menge p-Toluensulfonsäure enthielt. Das Gemisch wurde 1,5 Stunden am Rückfluß erhitzt unter Entfernung des freigesetzten Wassers als Azeotrop mit Toluol unter Verwendung einer Dean-Stark-Falle. Nach dem Abdestillieren des überschüssigen Toluols und Abkühlung auf Umgebungstemperatur wurde der Rückstand zwischen Ethylacetat und gesättigtem wäßrigem NaHCO_3 verteilt. Die Schichten wurden getrennt. Die Ethylacetatschicht wurde mit Salzlösung gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und zu einem dicken Gummi eingeeengt. Die chromatografische Reinigung des Materials über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan als Eluierungsmittel (2:3) ergab das Titelprodukt (3,41 g, 97%); TLC, $R_f = 0,27$, Ethylacetat:Hexan (1:1).

Beispiel 18

a) 8-Amino-4,5-dihydro-3-pentyl-1H-6-(2-propenyl)-pyrrol-[3,2-b][1,6]naphthyridin-7(6H)-on (Formel I, A = Formel Ic, X = N, Y = >N-Rd, n = 2, Ra = Pentyl, Rb = 2-Propenyl, Rd = H, Rc = H)

Es wurde nach dem Verfahren von Beispiel 17a) gearbeitet unter Verwendung des Enamins von Beispiel 18e) (0,71 g) anstelle des Enamins von Beispiel 17b), wobei man 0,30 g (46%) der Titelverbindung als einen gelben Farbstoff erhielt. Die Zugabe von etherischer Salzsäure ergab das Hydrochloridsalz, das aus Ethanol umkristallisiert wurde.

Analyse berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$	C 60,41;	H 7,32;	N 15,65
gefunden	C 60,14;	H 7,96;	N 15,28

b) 4-Ethoxy-1,2,5,6-tetrahydro-1H-2-pyridon

Eine Lösung von 2,0 g 2,4-Dioxopiperidin in 45 ml Ethanol wurde bis zum Rückfluß in Anwesenheit einer katalytischen Menge p-Toluol-sulfonsäure erhitzt. Nach fünf Stunden am Rückfluß wurde der Ethanol entfernt und der Rückstand mit Tetrahydrofuran

verrieben, wobei man die Titelverbindung als einen braunen Feststoff erhielt (2,48 g) TLC, $R_f = 0,33$, Silicagel, Methanol:Chloroform (1:19).

c) 4-Ethoxy-1-(2-propenyl)-1,2,5,6-tetrahydro-2-pyridon

Zu einer Suspension von 0,85 g Natriumhydrid (55% in Mineralöl, vorgewaschen in Tetrahydrofuran) in 30 ml Tetrahydrofuran und bei Eisbadtemperatur gehalten wurden langsam 2,48 g des Produktes von Beispiel 18b) gegeben. Nach 20 Minuten wurden 1,52 ml 1-Brom-2-propen langsam hinzugesetzt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt und 48 Stunden gerührt. Im Anschluß daran wurde das Gemisch mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Trocknen über $MgSO_4$ und Aufkonzentrieren des Materials wurde der Rückstand über Silicagel chromatografiert unter Verwendung von Methanol:Chloroform (1:19) als Eluierungsmittel. Man erhielt 1,0 g (31%) der Produktes; TLC, $R_f = 0,62$, Silicagel, Methanol:Chloroform (1:19).

d) 1-(2-Propenyl)-2,4-dioxopiperidin (Formel V, X = N, n = 2, Rb = 2-Propenyl)

Eine Lösung von 1,5 g des in Beispiel 18c) beschriebenen Produktes in 10 ml Tetrahydrofuran und wäßrige Salzsäure (10 ml einer 10%igen) wurde bei Umgebungstemperatur etwa 15 Stunden gerührt. Dann wurde Natriumchlorid hinzugegeben, um die wäßrige Phase zu sättigen, und das Gemisch wurde mit mehreren Portionen Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet ($MgSO_4$) und eingeeengt, wobei man das Titelprodukt als ein klares Öl erhielt (1,0 g, 79%); TLC, $R_f = 0,05$ (etwa), Silicagel, Methanol:Chloroform (1:19).

e) 3-{1-(2-Propenyl)-2,4-dioxopiperidin}amino-4-pentyl-2-cyanpyrrol (Formel II, A = Formel Ic, X = N, Y = >N-Rd, n = 2, Ra = Pentyl, Rb = 2-Propenyl, Rd = H)

Das in Beispiel 17b) beschriebene Verfahren wurde wiederholt unter Verwendung von 1,0 g 1-(2-Propenyl)-2,4-dioxopiperidin und 0,53 g 3-Amino-2-cyan-4-pentylpyrrol, wobei man 0,71 g (76%) des Titel-Enamins erhielt.

Beispiel 19

a) 4-Amino-6,7-dihydro-1-pentyl-6-propyldipyrrol[2,3-b:3,4-e]-pyridin-5(1H)-on (Formel I, A = Formel Id, X = N, n = 1, Ra = Pentyl, Rb = Propyl, Rc = H)

0,75 g des in Beispiel 19c) hergestellten Enamins wurden nach der Verfahrensweise von Beispiel 7a) cyclisiert unter Verwendung von Natriumhydrid (0,12 g, 55% in Mineralöl, anstelle von 0,17 g) und Kadmiumchlorid (0,55 g anstelle von 0,81 g) in Tetrahydrofuran (2 ml, dieselbe Menge wie in Beispiel 7a)) und Toluol (2 ml, anstelle der in Beispiel 7a) angegebenen Menge), wobei man nach Isolierung des Rohproduktes wie in Beispiel 7a) beschrieben, einen braunen Feststoff erhielt. Das rohe Produkt wurde über Silicagel chromatografiert unter Verwendung von Methanol:Methylenchlorid (4:1) als Eluierungsmittel. Der erhaltene Feststoff wurde aus tert-Butylmethylether/Hexan umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung als einen weißen Feststoff erhielt (0,52 g, 69%); Smp. 138–138,5°C; TLC, $R_f = 0,30$, Silicagel, Methanol:Chloroform (1:19).

Analyse berechnet für $C_{17}H_{24}N_4O$:	C 67,69;	H 8,05;	N 18,65
gefunden:	C 68,18;	H 8,36;	N 17,97

b) 2-Amino-3-cyan-1-pentylpyrrol (Formel IV, A = Formel Id, Ra = Pentyl)

Zu einer Lösung von 1,55 g 1-Carboethoxy-2-amino-3-cyanpyrrol (hergestellt nach der in Chem. Pharm. Bull. Vol. 30, 2357–2363, 1982, beschriebenen Verfahrensweise) in 15 ml trockenem Methanol wurden 0,60 g K_2CO_3 gegeben. Nach 30 Minuten bei Umgebungstemperatur wurde das Methanol im Vakuum entfernt und der dunkle Rückstand in 15 ml Dimethylformamid aufgenommen. Diese Lösung wurde zu einer Suspension von Natriumhydrid (0,45 g, 55% in Mineralöl, vorgewaschen mit trockenem Tetrahydrofuran) bei 0°C in 5 ml Dimethylformamid gegeben. Das Gemisch wurde unter zehnmütigem Rühren auf Umgebungstemperatur erwärmt, und anschließend wurden 1,61 ml 1-Brompentan hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten gerührt, dann in Wasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatextrakte wurden mit Wasser und im Anschluß daran mit Salzlösung gewaschen. Das Material wurde über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatografiert und mit Methanol:Methylenchlorid (1:49) eluiert. Dabei erhielt man das Titelprodukt als hellbraunes Öl (0,66 g, 43%); TLC, $R_f = 0,46$, Silicagel, Methanol:Chloroform (1:49).

c) 2-{1-Propyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl}amino-3-cyan-1-pentyl-pyrrol (Formel II, A = Formel Id, X = N, n = 1, Ra = Pentyl, Rb = Propyl)

Frisches 1-Propyl-2,4-dioxopyrrolidin wurde wie in Beispiel 1e) beschrieben aus 1,01 g 3-Carboethoxy-1-propyl-2,4-dioxopyrrolidin in 100 ml Acetonitril hergestellt. Ein Gemisch des 1-Propyl-2,4-dioxopyrrolidins und 0,60 g 2-Amino-3-cyan-1-pentylpyrrol aus Beispiel 19b) wurde in 10 ml Toluol zusammen mit einer katalytischen Menge p-Toluensulfonsäure erhitzt. Das Gemisch wurde eine Stunde am Rückfluß gehalten unter Entfernung des Toluol/Wasser-Azeotrops in einer Dean-Stark-Falle. Nach dem Einengen des Materials wurde der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die Schichten wurden getrennt und die Ethylacetatschicht über $MgSO_4$ getrocknet. Nach Filtration und Einengen wurde der Rückstand über Silicagel chromatografiert, wobei Methanol/Methylenchlorid (3:1) als Eluierungsmittel eingesetzt wurden. Man erhielt die Titelverbindung als purpurroten Feststoff (0,95 g, 94%); TLC, $R_f = 0,34$, Silicagel, Methanol:Methylenchlorid (3:1).

Beispiel 20

a) 4-Amino-6,7-dihydro-1-butyl-6-propyldipyrrol[2,3-b:3,4-e]-pyridin-5(1H)-on (Formel I, A = Formel Id, X = N, n = 1, Ra = Butyl, Rb = Propyl, Rc = H)

Das Verfahren von Beispiel 19a) wurde wiederholt unter Verwendung des Enamins von Beispiel 20c) (1,05 g), sowie Natriumhydrid (0,18 g, 55% in Mineralöl) und 0,18 g Kadmiumchlorid anstelle der Mengen und des Enamins, die in Beispiel 19a) eingesetzt wurden. Die Cyclisierung des Enamins ergab die Titelverbindung (0,73 g, 69%); Smp. 169–171°C; TLC, $R_f = 0,24$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

Analyse berechnet für $C_{18}H_{22}N_4O$:	C 67,11;	H 7,74;	N 19,56
gefunden:	C 66,96;	H 8,00;	N 19,06

b) 2-Amino-3-cyan-1-butylpyrrol (Formel IV, A = Formel Id, Ra = Butyl)

Das im Beispiel 19b) beschriebene Verfahren wurde wiederholt unter Verwendung von 1,45 g des 1-Carbethoxy-2-amino-3-cyanpyrrols und 1,01 ml 1-Iodbutan, um die Titelverbindung herzustellen (0,77 g, 58%).

c) 2-(1-Propyl-2-oxo-2-pyrrolin-4-yl)amino-3-cyan-1-butylpyrrol (Formel II, A = Formel Id, X = N, n = 1, Ra = Butyl, Rb = Propyl)

Das Verfahren von Beispiel 19b) wurde wiederholt unter Verwendung von Butylpyrrol des Beispiels 19b), um die Titel-Enaminverbindung herzustellen (1,05 g, 78%).

Beispiele 21 bis 25

Das Verfahren von Beispiel 7 wurde wiederholt für die Synthese von Verbindungen der Formel II, worin R_c = H, A = Formel Ia, R_b = Propyl, X = N, n = 1 und Ra unter den folgenden Substituenten ausgewählt wurde: 2-Methylbutyl (Beispiel 21); Cyclohexylmethyl (Beispiel 22); 2,2-Dimethylpropyl (Beispiel 23); 2-Phenylethyl (Beispiel 24); und (3-Thienyl)methyl (Beispiel 25), indem diese das entsprechende Diorganozink-Reagens bis(2-Thienyl)zink in Beispiel 7b) ersetzen.

Die erhaltenen Enamine wurden dann nach dem im Beispiel 7a) beschriebenen Verfahren cyclisiert, wobei man die in der Tabelle IV aufgeführten Verbindungen erhielt.

Tabelle IV

Beispiel	Ra	Enamin- ausbeute	Chinolin- ausbeute	Chinolin- Smp. °C
21	2-Methylbutyl	95 %	58 %*	138–139,5
22	Cyclohexylmethyl	83 %	57 %**	186,5–187,5
23	2,2-Dimethylpropyl	89 %	52 %*	175–177
24	2-Phenylethyl	84 %	76 %***	187–190
25	3-Thienylmethyl	78 %	39 %***	210–211

Elementaranalyse für Chinolin

Beispiel	Summenformel		C	H	N
21	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O	berechn.	73,28	8,04	13,49
		gefund.	73,53	7,70	13,46
22	C ₂₁ H ₂₇ N ₃ O	berechn.	74,74	8,06	12,45
		gefund.	74,58	8,00	12,30
23	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O	berechn.	73,28	8,09	13,49
		gefund.	73,27	8,10	13,46
24	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O	berechn.	76,49	12,16	6,71
		gefund.	76,12	12,05	6,64
25	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ OS	berechn.	67,63	5,68	12,45
		gefund.	66,86	5,62	12,22

* umkristallisiert aus tert-Butylmethylether/Hexan

** umkristallisiert aus tert-Butylmethylether/Ethylacetat

*** umkristallisiert aus Ethylacetat

Beispiel 26

a) 9-Amino-2-benzyl-2,3-dihydro-5-(2-methylpropyl)pyrrol[3,4-b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = 2-Methylpropyl, Rb = Benzyl, R_c = H)

Das Enamin aus Beispiel 26f) plus eine zusätzliche Probe von 1,15 g, hergestellt wie in den Beispielen 26b–f beschrieben, wurden mit Natriumhydrid (0,172 g, 55% in Öl) in Tetrahydrofuran wie im Beispiel 7a) beschrieben umgesetzt. Nach dem Erwärmen auf Umgebungstemperatur wurden 7,63 g Kadmiumchlorid hinzugesetzt und das Gemisch am Rückfluß erhitzt. Dann wurden einige Milliliter Toluol hinzugegeben und das Erhitzen bei einer Badtemperatur von 100°C für 40 Minuten fortgesetzt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde gesättigte, wäßrige Dinatriummethylen-diamintetraessigsäure zugegeben und das Produkt wie im Beispiel 7a) beschrieben aufgearbeitet.

Das rohe Produkt wurde durch Säulenchromatografie gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Methylenchlorid (1:4) als Eluierungsmittel. Die Umkristallisation des Produktes aus Ethylacetat ergab das Produkt als weißen Feststoff (1,11 g, 96%); Smp. 167–170°C; TLC, R_f = 0,55, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

Analyse berechnet für C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O:	C 76,49;	H 6,71;	N 12,16
gefunden:	C 76,35;	H 6,68;	N 12,08

b) Ethyl-N-(ethoxycarbonylacetyl)-N-benzylglycinat

Zu einer Lösung von 8 g Ethyl-N-benzylglycinat in 4 ml Tetrahydrofuran und 42 ml Diethylether von 0°C wurden gleichzeitig hinzugegeben eine Lösung von 5,72 g K₂CO₃ in 20 ml Wasser und 6,54 g Ethylmalonylchlorid in 20 ml Diethylether. Nach der Zugabe des Gemisches wurde bei 0°C eine Stunde gerührt und dann auf Umgebungstemperatur erwärmt und zwei Stunden gerührt. Die Schichten wurden getrennt und die organische Phase einmal mit Salzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ und dem Aufkonzentrieren erhielt man 12,5 g (98,8%) des Produktes als ein viskoses Öl.

c) 1-Benzyl-3-carbethoxy-2,4-pyrrolidion

2,0 g des Produktes von Beispiel 26b) wurden in 13 ml Toluol gelöst. Diese Lösung wurde tropfenweise über einen Zeitraum von zwei Stunden zu 6,4 ml einer 1 M Lösung von Natriumchlorid in Ethanol gegeben, die bei Umgebungstemperatur gehalten wurde. Nach der Zugabe wurde das Gemisch 4,5 Stunden am Rückfluß erhitzt und anschließend auf Umgebungstemperatur

abgekühlt. Es wurden 10 ml Wasser hinzugegeben und die entstandenen Schichten getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen (4 x 30 ml) und die wäßrigen Phasen vereinigt. Die wäßrige Schicht wurde durch Zugabe von 6 N HCl (wäßrig) angesäuert, um den pH-Wert auf annähernd 1 zu bringen. Der erhaltene weiße Niederschlag wurde mit 3 x 50 ml Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurden die flüchtigen Bestandteile entfernt, wobei 1,37 g (81 %) des Produktes als ein weißer Feststoff erhalten wurden.

d) 2-(1-Benzyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)amino-3-(hydroxymethyl)-benzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = CH_2OH , Rb = Benzyl)

0,75 g des in Beispiel 26c) beschriebenen Produktes wurden decarboxyliert durch Kochen in 100 ml Acetonitril, wie es im Beispiel 1 e) für 1-Propyl-2,4-dioxopyrrolidin beschrieben wurde. Das frisch hergestellte 1-Benzyl-2,4-dioxopyrrolidin wurde mit 0,35 g 2-Amino-3-(hydroxymethyl)benzonitril (Beispiel 2 e) nach dem im Beispiel 2 f) beschriebenen Verfahren umgesetzt. Nach der Isolierung des Produktes, wie im Beispiel 2 f) beschrieben, erhielt man 0,8 g (quantitativ) eines gummiartigen Öles; TLC, R_f = 0,13; Silicagel, Ethylacetat:Hexan (3:2).

e) 2-(1-Benzyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)amino-3-(chloromethyl)-benzonitril (Formel IIa, A' = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = CH_2Cl , Rb = Benzyl)

0,8 g des in Beispiel 26d) erhaltenen Produktes wurden mit 0,72 g Triphenylphosphin und 2,41 ml CCl_4 in 25 ml Methylenchlorid nach der Verfahrensweise des Beispiels 2 g) umgesetzt. Nach 20 Stunden wurde eine zusätzliche Menge von 0,13 g Triphenylphosphin hinzugegeben, und das Rühren wurde für weitere sieben Stunden fortgesetzt. Das Rohprodukt wurde anschließend wie im Beispiel 2 g) beschrieben isoliert, dann aus Methylenchlorid:Hexan (1:1) umkristallisiert und damit in 0,400 g (48 %) des Produktes überführt; TLC, R_f = 0,08, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

f) 2-(1-Benzyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)amino-3-(2-methylpropyl)-benzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = 2-Methylpropyl, Rb = Benzyl)

Zu einer Suspension von 0°C des Enamins aus Beispiel 26 e) (0,39 g) und 0,078 g trockenem Zinkbromid in 5 ml Methylenchlorid wurden tropfenweise etwa 0,52 g bis-(2-Propyl)zink in 3 ml Methylenchlorid gegeben. Nach einstündigem Rühren bei 0°C und zwei Stunden bei Umgebungstemperatur wurde das Gemisch durch langsames Gießen in einen Überschuß aus kalt gesättigtem, wäßrigen NH_4Cl abgeschreckt. Im Anschluß daran wurde Ethylacetat hinzugegeben, die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Schicht mit zusätzlichem Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt. Die Reinigung durch Verreiben mit Diethylether ergab 0,40 g (95 %) eines hellgelben Feststoffes.

Beispiel 27-28

Das in Beispiel 26 beschriebene Verfahren wurde wiederholt für die Synthese von Verbindungen der Formel I, worin A = Formel Ia, Ra = 2-Methylpropyl, X = N, n = 1, Rc = H und Rb ausgewählt wurde unter 2-Propenyl (Beispiel 27) und 2,4-Dimethoxybenzyl (Beispiel 28), indem Ethyl-N-(2-propenyl)glycinat und Ethyl-N-(2,4-dimethoxy-benzyl)glycinat entsprechend für Ethyl-N-benzylglycinat aus Beispiel 26 b) eingesetzt wurden. Die Beispiele sind in Tabelle V aufgeführt.

Tabelle V

Beispiel	Ra	Chinolinausbeute Smp.	
27	2-Propenyl	83 %	165-166°C*
28	2,4-Dimethoxybenzyl	64 %	194-195°C*

Elementaranalyse

Beispiel 27

berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$:	C 73,19;	H 7,17;	N 14,23
gefunden:	C 73,57;	H 6,91;	N 14,24

Beispiel 28

berechnet für $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$:	C 71,09;	H 6,71;	N 10,36
gefunden:	C 70,75;	H 6,67;	N 10,20

* Umkristallisation aus tert-Butylmethylether/Hexan

Beispiel 29

a) 10-Amino-6-(2-methylpropyl)-2-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetra-hydropyrido[4,5-b]chinolin-1-(1H)-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 2, Ra = 2-Methylpropyl, Rb = 2-Propenyl, Rc = H)

1,20 g des im Beispiel 29 d) beschriebenen Enamins wurden als eine Lösung in 3 ml Tetrahydrofuran zu einer Suspension aus frisch gewaschenem Natriumhydrid (0,19 g, 55 % in Öl) in 5 ml Tetrahydrofuran bei 0°C gegeben. Im Anschluß an die Zugabe wurde das Gemisch unter einstündigem Rühren auf Umgebungstemperatur erwärmt. Dann wurden auf einmal 0,85 g trockenes Kadmiumchlorid hinzugesetzt und das Gemisch langsam auf 90°C erwärmt. An diesem Punkt wurden 5 ml Toluol dazugegeben und das Gemisch zwei Stunden am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Gemisch durch langsame Zugabe von überschüssiger, gesättigter, wäßriger Dinatriummethylen-diamintetraessigsäure abgeschreckt. Nach Rühren über einige Minuten wurde das Produkt in Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatschicht wurde über Na_2SO_4 getrocknet und eingeengt, wobei man einen dunklen Feststoff erhielt. Das Material wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan als Eluierungsmittel (1:1). Der gelbe Feststoff wurde aus tert-Butylmethylether/Hexan umkristallisiert, wobei ein Produkt in Form von fahlgelben Kristallen (0,45 g; 38 %) anfiel; Smp. 141-142°C; TLC, R_f = 0,58, Silicagel, Ethylacetat.

b) 3-[1-(2-Propenyl)-2,2-dioxopiperidyl]amino-3-(hydroxymethyl)benzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = N, n = 2, Ra = CH_2OH , Rb = 2-Propenyl)

2,57 g des Produktes aus Beispiel 18 d) wurden zusammen mit 2,37 g des in Beispiel 2 e) beschriebenen Produktes in einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 15 ml Methylenchlorid und 15 ml Toluol, das 0,09 g p-Toluensulfonsäure enthält, erhitzt. Das Wasser/Toluol/Methylenchlorid-Azeotrop wurde kontinuierlich mittels einer Dean-Stark-Falle entfernt. Nach Erreichen

einer Badtemperatur von 135°C, wobei an diesem Punkt die flüchtigen Bestandteile entfernt waren, wurde das Gemisch auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und gesättigtem wäßrigen NaHCO₃ verteilt. Die Ethylacetatschicht wurde abgetrennt, mit Salzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Aufkonzentrieren wurde das rohe Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Auf diese Weise erhielt man 4,71 g (quantitativ) eines gelben Öles; TLC, R_f = 0,18, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

- c) 3-[1-(2-Propenyl)-2,4-dioxopiperid-4-yl]amino-3-(chlor-methyl)benzonitril (Formel IIa, A' = Formel Ia, X = N, n = 2, Rb = 2-Propenyl, Ra = Chlormethyl)

4,53 g des Produktes von Beispiel 29b) wurden mit 4,82 g Triphenylphosphin und 15,5 ml CCl₄ in 50 ml Methylenchlorid bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach achtstündigem Rühren wurde eine zusätzliche Menge von 1,45 g Triphenylphosphin hinzugegeben und das Rühren weitere 12 Stunden fortgesetzt. Die flüchtigen Bestandteile wurden entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt. Die Ethylacetatschicht wurde über Na₂SO₄ getrocknet und aufkonzentriert, wobei man einen dunkelbraunen Gummi erhielt. Die Kristallisation aus Methylenchlorid:Hexan (2:3) erbrachte 2,97 g (62%) des Produktes als einen hellweißen Feststoff; TLC, R_f = 0,30, Silicagel, Methanol:Chloroform (1:19).

- d) 3-[1-(2-Propenyl)-2,4-dioxopiperid-4-yl]amino-3-(2-methylpropyl)benzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = 2-Methylpropyl, Rb = 2-Propenyl)

Zu einer Suspension von 0°C des Enamins aus Beispiel 29c) (1,2 g) und 0,27 g getrocknetem Zinkbromid in 10 ml Methylenchlorid wurden tropfenweise etwa 1,8 g bis(2-Propyl)zink in 5 ml Methylenchlorid gegeben. Nach einstündigem Rühren bei 0°C und einstündigem Rühren bei Umgebungstemperatur wurde das Gemisch durch Gießen (langsam) in einen Überschuß aus kalter, wäßriger, gesättigter NH₄Cl-Lösung abgeschreckt. Ethylacetat wurde hinzugegeben, die Schichten getrennt und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Einengen wurde das rohe Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat/Tetrahydrofuran als Eluierungsmittel. Auf diese Weise erhielt man 1,25 g (quantitativ) des Produktes; TLC, R_f = 0,38, Silicagel, Ethylacetat.

Beispiel 30

- a) 10-Amino-6-(2-methylbutyl)-2-(2-propenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrido[4,5-b]chinolin-1-(1H)-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 2, Ra = 2-Methylbutyl, Rb = 2-Propenyl, Rc = H)

0,70 g des in Beispiel 30b) beschriebenen Enamins wurden mit Natriumhydrid (0,19 g, 55% in Öl) und 0,88 g Kadmiumchlorid nach der Verfahrensweise von Beispiel 29a) umgesetzt. Nach einstündigem Erhitzen am Rückfluß wurde das Reaktionsgemisch auf Umgebungstemperatur abgekühlt, und es wurde überschüssige Dinatriummethylen-diamintetraessigsäure als wäßrige Lösung hinzugegeben. Nach Rühren über 15 Minuten wurde das Produkt in Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Das rohe Produkt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Der erhaltene Feststoff wurde aus tert-Butylmethylether/Hexan umkristallisiert, wobei man 0,70 g (54%) des Chinolins als weiße Nadeln erhielt; TLC, R_f = 0,73, Silicagel, Ethylacetat, Smp. 118–119°C.

Analyse berechnet für C ₂₀ H ₂₆ N ₃ O:	C 74,27;	H 7,79;	N 12,99
gefunden:	C 74,29;	H 7,80;	N 12,95

- b) 3-[1-(2-Propenyl)-2,4-dioxopiperid-4-yl]amino-3-(2-methyl-butyl)benzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = 2-Methylbutyl, Rb = 2-Propenyl)

1,30 g des Produktes aus Beispiel 29c) wurden mit 2,13 g bis-(2-Butyl)zink und 0,29 g Zinkbromid in 10 ml Methylenchlorid nach der Verfahrensweise von Beispiel 29d) umgesetzt. Nach einstündigem Rühren bei 0°C und einstündigem Rühren bei Umgebungstemperatur wurde das rohe Produkt, wie im Beispiel 29d) beschrieben, isoliert. Auf diese Weise erhielt man 1,6 g eines beigefarbenen Feststoffes (quantitativ); TLC, R_f = 0,38, Silicagel, Ethylacetat.

Beispiel 31

- a) 9-Amino-2,3-dihydro-5-(3-trifluormethylbutyl)-2-propyl-pyrrol[3,4-b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = 3-Trifluormethylbutyl, Rb = Propyl, Rc = H)

Zu einer Suspension von 0,55 g Magnesiumspänen in 2 ml Diethylether bei Umgebungstemperatur wurden tropfenweise 3,90 g 3-Trifluormethyl-1-brombutan gegeben. Vorsichtiges Erwärmen war erforderlich, um die Bildung des Grignard-Reagens in Gang zu bringen. Nach Beendigung der Zugabe wurde das Gemisch eine Stunde am Rückfluß gehalten, um die vollständige Bildung des Reagens zu sichern. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Grignard-Reagens langsam zu einer Lösung aus 4,5 g Zinkbromid in 10 ml Tetrahydrofuran gegeben. Das dicke weiße Gemisch wurde zwei Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Anschließend wurden 0,16 g Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphin)ferrocen]palladium (II) hinzugesetzt und weiter 5 Minuten gerührt. Als nächstes wurden 1,20 g des in Beispiel 31 g) beschriebenen Bromchinolins zugegeben und das Gemisch 10 Stunden am Rückfluß erhitzt.

Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur werden einige wenige Milliliter gesättigter wäßriger NH₄Cl-Lösung hinzugesetzt, gefolgt von der Verteilung des Gemisches zwischen wäßriger Dinatriummethylen-diamintetraessigsäure und Ethylacetat. Nach dreißigminütigem Rühren wurden die Schichten getrennt. Die organische Phase wurde mit Salzlösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und eingeeengt. Das rohe Produkt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:3) als Eluierungsmittel. Die Umkristallisation des gereinigten Materials aus tert-Butylmethylether/Hexan ergab 0,13 g (8,7%) des gewünschten Produktes; TLC, R_f = 0,40, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1); Smp. 118–120°C.

Analyse berechnet für C ₁₉ H ₂₂ N ₃ OF ₃ :	C 62,46;	H 6,07;	N 11,50
gefunden:	C 62,21;	H 6,03;	N 11,43

b) 2-Bromisonitrosoacetanilid

Zu einer warmen (40°C) Lösung, bestehend aus 1,51 kg $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ und 84,0 g Chloralhydrat in einem Liter Wasser wurde auf einmal eine Lösung aus 80,5 g 2-Bromanilin in 160 ml Wasser gegeben, die auch 40 ml konzentrierte Salzsäure enthält. Zu diesem Gemisch wurden 100,8 g Hydroxylaminhydrochlorid in 200 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wurde am Rückfluß erhitzt unter Beobachtung der inneren Reaktionstemperatur. Nach 40 Minuten bei 104°C wurde das Reaktionsgemisch auf Umgebungstemperatur abgekühlt und mit Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet und aufkonzentriert, wobei ein dunkelbrauner Feststoff erhalten wurde. Der Feststoff wurde mit Methylenchlorid/Hexan verrieben, und es fiel ein hellbrauner Feststoff an (80 g, 69%); TLC, $R_f = 0,57$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (2:3).

c) 7-Bromisatin

Zu 250 ml warmer (etwa 50°C) konzentrierter Schwefelsäure wurden 80 g des im Beispiel 31 b) beschriebenen Produktes in mehreren Portionen gegeben. Während der Zugabe wurde die Innentemperatur unterhalb 65°C gehalten. Nach vollständiger Zugabe wurde das Reaktionsgemisch langsam auf 80°C erwärmt und fünf Minuten bei 80°C gerührt. Das Gemisch wurde in einen Überschuß Eis/Wasser gegossen. Der erhaltene Feststoff wurde durch Filtration entfernt und mit Wasser gewaschen. Die wäßrige Schicht wurde mit Na_2CO_3 neutralisiert und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatografie gereinigt (Silicagel) unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:4) als Eluierungsmittel. Auf diese Weise erhielt man 3,4 g des Produktes, die mit dem bei der Filtration entfernten Feststoff vereinigt wurden. Das vereinigte Produkt wurde aus Methylenchlorid/Ethylacetat umkristallisiert, wobei man 16,2 g (84%) des Isatins als orangefarbenen Feststoff erhielt; Smp. 212–214°C.

d) 7-Bromisatinnoxim

61,2 g des in Beispiel 31 c) beschriebenen Isatins wurden in 550 ml Ethanol gelöst. Dazu wurden Hydroxylaminhydrochlorid in 100 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wurde 10 Minuten bei 80°C gerührt und dann in einem Eisbad gekühlt. Der gelbe Niederschlag wurde durch Filtration entfernt und unter Hochvakuum 24 Stunden getrocknet. Auf diese Weise erhielt man 62,3 g (95%) des Isatinnoxims; TLC, $R_f = 0,20$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (2:3); Smp. höher als 250°C.

e) 3-Bromanthranilnitril

Eine Suspension des Oxims von Beispiel 31 d) in 2,9 Liter Methylenchlorid wurde mit 78,1 ml 2,6-Lutidin behandelt und auf 0°C gekühlt. Dann wurden 112 ml Trifluormethansulfonsäureanhydrid hinzugegeben. Das Kühlbad wurde entfernt und das Gemisch bis zum starken Rückfluß erhitzt. Nach dreistündigem Erhitzen war eine vollständige Auflösung eingetreten, und es verblieb eine dunkelbraune Lösung. Die Lösung wurde auf Umgebungstemperatur mit einem Wasserbad abgekühlt, und es wurden langsam 174 ml 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) zugegeben. Die innere Temperatur wurde während der Zugabe von DBU unterhalb 30°C gehalten.

Nach einstündigem Rühren bei Umgebungstemperatur wurde das Gemisch langsam unter starkem Rühren in einen Überschuß aus verdünntem wäßrigen Natriumhydrogencarbonat gegossen. Nach Rühren für mehrere Minuten wurde das Gemisch mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet und eingeeengt. Das rohe Produkt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Methylenchlorid als Eluierungsmittel. Das Produkt wurde mit Hexan verrieben, filtriert und unter Vakuum getrocknet, wobei man 64,9 g (57%) des 3-Bromanthranilnitrils erhielt; TLC, $R_f = 0,68$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (2:3); Smp. 119–120°C.

f) 2-(1-Propyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)amino-3-brombenzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = Br, Rb = Propyl)
Es wurde nach dem Verfahren von Beispiel 10 f) gearbeitet mit Ausnahme folgender Änderungen oder Substitutionen: das Produkt von Beispiel 31 e) wurde verwendet (8,91 g) anstelle von 2-Amino-3-pentylbenzonitril; 3-Carboxy-1-propyl-2,4-dioxopyrrolidin (3,19 g) wurde eingesetzt anstelle der im Beispiel 10 f) genannten Menge; Toluol (40 ml anstelle von 3 ml); Acetonitril (1,5 Liter anstelle von 400 ml); und p-Toluensulfonsäure (0,13 g). Nach Abschluß der Reaktion und Isolierung des rohen Produktes wie im Beispiel 10 f) beschrieben, wurde das Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:3) als Eluierungsmittel. Auf diese Weise erhielt man 2,1 g (29%) des Produktes als beigefarbene Kristalle. Nicht umgesetztes 3-Bromanthranilnitril (Beispiel 31 e) wurde in 81%iger Ausbeute (7,22 g) zurückgewonnen; TLC (Produkt), $R_f = 0,13$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

g) 9-Amino-2,3-dihydro-5-brom-2-propylpyrrol[3,4-b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = Br, Rb = Propyl, Rc = H)

Es wurde nach dem Verfahren von Beispiel 7 a) gearbeitet mit folgenden Änderungen oder Substitutionen: Das Enamin von Beispiel 31 f) (2,22 g) wurde eingesetzt anstelle des Enamins von Beispiel 7 a); NaH (0,33 g, 55% in Öl anstelle von 0,17 g); Tetrahydrofuran (7 ml anstelle von 2 ml); Kadmiumchlorid (1,52 g anstelle von 0,81 g); Dimethylformamid (0,5 ml) und Toluol (7 ml anstelle der im Beispiel 7 a) eingesetzten Menge).

Nach Abschluß der Reaktion und Isolierung des rohen Produktes wie im Beispiel 7 a) beschrieben, wurde das Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Das Verreiben des Produktes mit Diethylether erbrachte 1,37 g (62%) eines hellbraunen Feststoffes; TLC, $R_f = 0,24$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1); Smp. 221–226°C (unter Zersetzung)

Analyse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OBr}$:	C 52,21;	H 4,41;	N 13,12
gefunden:	C 52,46;	H 4,42;	N 13,10

Beispiele 32 bis 34

Das im Beispiel 31 a) beschriebene Verfahren wurde wiederholt für die Synthese von Verbindungen der Formel I, worin A = Formel Ia, Rb = Propyl, X = N, n = 1, Rc = H und Ra ausgewählt ist unter 4,4,4-Trifluorbutyl (Beispiel 32), 4-Fluorbenzyl (Beispiel 33) und 3-Butenyl (Beispiel 34) durch Ersetzen des entsprechenden Grignard-Reagens für das 3-Trifluormethylbutylmagnesiumbromid, das im Beispiel 31 a) eingesetzt wurde. Die Ergebnisse dieser Beispiele sind in Tabelle VI aufgeführt.

Tabelle VI

Beispiel	Ra	Chinolin- ausbeute	Chinolin- Smp. °C
32	4,4,4-Trifluorbutyl	34 %	134–136*
33	4-Fluorbenzyl	38 %	222–224**
34	3-Butenyl	32 %	116–120*

Elementaranalyse

Beispiel	Summenformel		C	H	N
32	$C_{18}H_{20}N_3OF_3$	berchn.	61,55	5,74	11,96
		gefund.	61,28	5,74	11,81
33	$C_{21}H_{20}N_3OF$	berchn.	72,19	5,77	12,03
		gefund.	72,19	5,79	12,05
34	$C_{18}H_{21}N_3O$	berchn.	73,19	7,17	14,23
		gefund.	72,98	7,14	14,21

* umkristallisiert aus tert-Butylmethylether/Hexan

** umkristallisiert aus Ethylacetat/Hexan

Beispiel 35

a) 9-Amino-2,3-dihydro-5-(3-pentynyl)-2-propylpyrrol[3,4-b]-chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1,

Ra = 3-Pentynyl, Rb = Propyl, Rc = H)

Zu einer Suspension von 1,16 g Magnesiumspänen in 10 ml Tetrahydrofuran wurden bei 0°C tropfenweise 6,4 g 1-Brom-3-pentin gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch zwei Stunden bei 0°C gerührt, um die vollständige Bildung des Grignard-Reagens zu sichern. Das Reagens wurde über eine Kanüle in eine Lösung aus 9,68 g Zinkbromid in 10 ml Tetrahydrofuran übertragen, die bei 0°C gehalten wurde. Das dicke weiße Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt und 30 Minuten gerührt. Dazu wurden 0,23 g Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphin)ferrocen]palladium (II) gegeben und das Gemisch 5 Minuten gerührt. 2,0 g des in Beispiel 35d) beschriebenen Produktes wurden auf einmal hinzugegeben und das Gemisch auf 40°C erwärmt.

Nach zwei Stunden wurde das Gemisch gekühlt und einige Milliliter gesättigtes, wäßriges NH_4Cl langsam zugesetzt. Dann wurde ein Überschuß an wäßriger Dinatriummethylenamintetraessigsäure hinzugegeben und das Gemisch 30 Minuten gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert und die Schichten getrennt. Die Ethylacetatschicht wurde mit Salzlösung gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingeeengt. Das rohe Produkt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt, gefolgt von einer Umkristallisation aus tert-Butylmethylether/Hexan. Man erhielt 0,69 g eines kristallinen Feststoffes (41%); Smp. 147–149°C.

Analyse berechnet für $C_{19}H_{21}N_3O$:	C 74,24;	H 6,84;	N 13,67
gefunden:	C 74,09;	H 6,69;	N 13,59

b) 3-Iodanthranilnitril

Die in den Beispielen 31 b) bis 31 e) beschriebenen Verfahren wurden wiederholt für die Synthese von 3-Iodanthranilnitril durch Einsatz von 2-Iodanilin für 2-Bromanilin in Beispiel 31 b). Die Verfahrensdurchführung nach den Beispielen 31 b) bis e) erforderte identische Reaktionsbedingungen und -verhältnisse an Reagentien, wie in den Beispielen 31 b) bis e) beschrieben. Das Produkt wurde in 27%iger Gesamtausbeute erhalten, Smp. 122–124°C.

c) 2-(1-Propyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)amino-3-iodbenzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = Iod, Rb = Propyl)

Das im Beispiel 10 f) beschriebene Verfahren wurde wiederholt mit den folgenden Änderungen oder Substitutionen: Das Produkt von Beispiel 35 b) wurde eingesetzt (20 g) anstelle von 2-Amino-3-pentylbenzonitril; 3-Carboethoxy-1-propyl-2,4-dioxopyrrolidin (10 g) wurden anstelle der im Beispiel 10 f) genannten Menge eingesetzt; Toluol (75 ml anstelle von 3 ml); Acetonitril (2 Liter anstelle von 400 ml) und eine katalytische Menge p-Toluensulfonsäure.

Nach vollständiger Reaktion und Isolierung des rohen Produktes, wie im Beispiel 10 f) beschrieben, wurde das Produkt durch Verreiben mit Methylenchlorid gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 5,83 g (34%) des Produktes; TLC, $R_f = 0,16$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1); Smp. 165–171°C.

d) 9-Amino-2,3-dihydro-5-iod-2-propylpyrrol[3,4-b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = I, Rb = Propyl, Rc = H)

Das im Beispiel 7 a) beschriebene Verfahren wurde wiederholt mit den folgenden Veränderungen oder Substitutionen: das Enamin aus Beispiel 35 c) wurde eingesetzt (5,75 g) anstelle des Enamins aus Beispiel 7 b); NaH (0,8 g, 55% in Öl anstelle von 0,17 g); Tetrahydrofuran (40 ml anstelle von 2 ml); Kadmiumchlorid (3,59 g anstelle von 0,81 g) und Toluol (10 ml anstelle von der im Beispiel 7 a) angegebenen Menge).

Nach vollständiger Reaktion und Isolierung des rohen Produktes, wie im Beispiel 7 a) beschrieben, wurde das Produkt durch Verreiben mit Methylenchlorid gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 1,16 g (20%) eines hellbraunen Feststoffes; TLC, $R_f = 0,59$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1); Smp. 117–119°C.

Beispiel 36

a) 9-Amino-2,3-dihydro-5-(2-methylpropyl)-2-(2-propenyl)-cyclopenta[b]chinolin-1-on (Formel I, mit A = Formel Ia, X = CH, n = 1, Ra = 2-methylpropyl, Rb = 2-Propenyl, Rc = H)

Zu einer 0°C Lösung von 12,5 g trockenem ZnBr₂ in 25 ml Tetrahydrofuran wurde tropfenweise eine Lösung von 27,7 ml 2-Methylpropylmagnesiumchlorid (2,0 M in Ether) gegeben. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt unter Rühren für 90 Minuten. Dazu wurden 0,20 g Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphin)ferrocen]palladium (II) gegeben und das Reaktionsgemisch 5 Minuten gerührt. 1,76 g des Produktes von Beispiel 63c) wurden auf einmal hinzugesetzt und das Gemisch über Nacht bei Umgebungstemperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf 0°C wurde kaltes wäßriges gesättigtes NH₄Cl langsam zugegeben, gefolgt von Dinatriummethyldiamintetraessigsäure und Ethylacetat. Die Ethylacetatschicht wurde über MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Das rohe Produkt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Die Umkristallisation aus Tetrahydrofuran ergab ein hellweißes Pulver (0,60 g, 37%); TLC, R_f = 0,49, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:3); Smp. 123–124°C.

Analyse berechnet für C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O:	C 77,52;	H 7,53;	N 9,52
gefunden:	C 77,40;	H 7,58;	N 9,40

b) 2-(1-Oxo-5-(2-propenyl)-2-cyclopenten-3-yl)amino-3-brombenzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = CH, n = 1, Ra = Br, Rb = 2-Propenyl)

5,0 g des im Beispiel 31 e) beschriebenen Produktes wurden zusammen mit 4,0 g 4,4-Dimethyl-1,3-cyclopentandion (siehe US-PS 4546104 für eine Beschreibung der Synthese) und 0,15 g p-Toluensulfonsäure in 25 ml Toluol am Rückfluß gehalten. Freigesetztes Wasser wurde als Azeotrop mit Toluol über eine Dean-Stark-Falle entfernt. Nach 24stündigem Erhitzen wurde überschüssiges Toluol abdestilliert und der Rückstand auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Der Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und gesättigtem wäßrigem NaHCO₃ verteilt. Nach Trennung der Schichten wurde die Ethylacetatschicht über Na₂SO₄ getrocknet und aufkonzentriert. Das rohe Produkt wird durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel, wobei man das Enamin (3,90 g, 48%) als einen gelben Feststoff erhielt; TLC, R_f 0,39, Silicagel, Ethylacetat.

c) 9-Amino-5-brom-2,3-dihydro-2-(2-propenyl)cyclopenta[b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = CH, n = 1, Ra = Brom, Rb = 2-Propenyl, Rc = H)

3,90 g des in Beispiel 36 b) hergestellten Produktes wurden als eine Lösung in 10 ml Tetrahydrofuran und 1 ml Dimethylformamid zu einer Suspension von 0°C, bestehend aus NaH (0,59 g, 55% in Öl) in 3 ml Tetrahydrofuran, gegeben. Nach der Zugabe wurde das Gemisch langsam auf Umgebungstemperatur erwärmt unter 45minütigem Rühren. 2,70 g Kadmiumchlorid wurden hinzugesetzt und das Gemisch bis zum mäßigen Rückfluß erhitzt. Im Anschluß daran wurden 10 ml Toluol langsam zugegeben und das Erhitzen über vier Stunden fortgesetzt (Badtemperatur 110°C).

Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Gemisch zwischen Ethylacetat und wäßriger Dinatriummethyldiamintetraessigsäure verteilt. Die Schichten wurden getrennt und die Ethylacetatschicht getrocknet (MgSO₄) und aufkonzentriert. Das rohe Produkt wird durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:3) als Eluierungsmittel. Auf diese Weise erhielt man einen gelben Feststoff (3,24 g, 83%); TLC, R_f = 0,45, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

Beispiel 37

9-Amino-2,3-dihydro-5-(2,2-dimethylpropyl)-2-(2-propenyl)-cyclopenta[b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = CH, n = 1, Ra = 2,2-Dimethylpropyl, Rb = 2-Propenyl, Rc = H)

Das in Beispiel 36 a) beschriebene Verfahren wurde wiederholt mit den folgenden Änderungen oder Substitutionen: 2,2-Dimethylpropylmagnesiumbromid (28,0 ml, 2,0 M in Ether) wurden eingesetzt anstelle von 2-Methylpropylmagnesiumchlorid. Alle anderen Mengen an Reagentien entsprachen denen des Beispiels 36 a). Nach Aufarbeiten und Isolieren des rohen Produktes, das wie im Beispiel 36 a) beschrieben erfolgte, wurde das Material durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Das Produkt wurde aus tert-Butylmethylether/Hexan umkristallisiert, wobei 0,83 g eines Feststoffes (49%) anfielen; TLC, R_f = 0,47, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1); Smp. 137–138°C.

Analyse für C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O:	C 77,89;	H 7,84;	N 9,08
gefunden:	C 77,70;	H 7,82;	N 8,98

Beispiel 38

9-Amino-2,3-dihydro-5-phenyl-2-propylpyrrol[3,4-b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = Phenyl, Rb = Propyl, Rc = H)

Zu einer Aufschlammung aus frisch gewaschenem N-H (0,22 g, 55% in Öl) in 15 ml Tetrahydrofuran wurden 0,80 g des im Beispiel 31 g) beschriebenen Bromchinolins in mehreren Portionen gegeben. Die dicke gelbe Aufschlammung wurde 45 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt und anschließend wurden tropfenweise 0,53 ml Trifluoressigsäureanhydrid hinzugesetzt. Die erhaltene Lösung wurde 10 Minuten gerührt.

In einem getrennten Reaktionskolben wurden 12,5 ml Phenylmagnesiumbromid (2,0 M in Ether) zu einer Lösung von 5,63 g ZnBr₂ in 10 ml Tetrahydrofuran gegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt. Zu der das Phenylzinkbromid-Reagens enthaltenden Suspension wurden unter Rühren für fünf Minuten 0,09 g Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphin)ferrocen]palladium (II) gegeben. Zu diesem Gemisch wurde die das N-Trifluoracetyl-substituierte 5-Bromchinolin enthaltende Lösung gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde vier Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Dazu wurde langsam gesättigtes wäßriges NH₄Cl gegeben und im Anschluß daran Ethylacetat. Die Ethylacetatschicht wurde abgetrennt, mit gesättigter wäßriger Dinatriummethyldiamintetraessigsäure gewaschen und anschließend mit Salzlösung. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wurde die Lösung durch ein kleines Polster aus Diatomeenerde (Celit) mit darüber liegendem Silicagel filtriert, wonach man nach dem Einengen einen braunen Feststoff erhielt. Dieses Material wurde in 5 ml Methanol

aufgenommen, gefolgt von der Zugabe von 0,32 g gepulverter KOH. Die Lösung wurde auf 60°C erwärmt und sieben Stunden gerührt. Nach Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde das Gemisch zwischen Ethylacetat:Tetrahydrofuran und Wasser verteilt (Ethylacetat:Tetrahydrofuran 1:1).

Die abgetrennte organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und danach mit Salzlösung. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 und dem Einengen wurde das rohe Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Auf diese Weise erhielt man nach Umkristallisation aus Ethylacetat:Diethylether 0,65 g eines flockig-weißen Feststoffes (82%); TLC, $R_f = 0,39$, Silicagel, Ethylacetat/Hexan (1:1); Smp. 219–223°C.

Analyse berechnet für $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$: C 74,84; H 6,09; N 13,09
 gefunden: C 75,01; H 6,10; N 12,95

Beispiel 39–42

Das im Beispiel 38 beschriebene Verfahren wurde wiederholt für die Synthese von Verbindungen der Formel I, worin A = Formel Ia, Rb = Propyl, X = N, n = 1, Rc = H und Ra ausgewählt wurde unter 4-Fluorphenyl (Beispiel 39)

4-Chlorphenyl (Beispiel 40)

(1E)-Propenyl (Beispiel 41) und

4-Methoxyphenyl (Beispiel 42).

Dabei wurde das entsprechende Grignard-Reagens für das im Beispiel 38 eingesetzte Phenylmagnesiumbromid verwendet. Die Ergebnisse dieser Beispiele sind in der folgenden Tabelle VII aufgeführt.

Tabelle VII

Beispiel	Ra	Ausbeute	Smp. °C
39	4-Fluorphenyl	88 %	171–183 ¹
40	4-Chlorphenyl	73 %	179–183 ²
41	(1E)-Propenyl	32 %	199–200 ³
42	4-Methoxyphenyl	59 %	181–183 ⁴

Elementaranalyse					
Beispiel	Summenformel		C	H	N
39	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$	berechn.	68,32	5,68	11,95
		gefund.	68,48	5,71	11,62
40	$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{OCl} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$	berechn.	67,41	5,23	11,79
		gefund.	67,77	5,16	11,38
41	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$	berechn.	69,87	6,97	14,38
		gefund.	69,79	6,56	14,10
42	$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$	berechn.	70,06	6,27	11,67
		gefund.	70,21	6,08	11,70

¹ umkristallisiert aus Methanol/Wasser

² umkristallisiert aus Ethylacetat/tert-Butylmethylether

³ umkristallisiert aus Ethylacetat/Methylenchlorid/Hexan

⁴ umkristallisiert aus tert-Butylmethylether/Pentan

Beispiel 43

a) 9-Amino-2-cyclopropylmethyl-2,3-dihydro 5-(2-methylpropyl)-pyrrol[3,4-b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = 2-Methylpropyl, Rb = Cyclopropylmethyl, Rc = H)

Die im Beispiel 7 a) beschriebene Verfahrensweise wurde wiederholt mit Ausnahme der folgenden Änderungen oder Substitutionen: 2,19 g des Enamins aus Beispiel 31 d) wurde eingesetzt anstelle des Enamins aus Beispiel 7 a); NaH (0,36 g, 55 % in Öl anstelle von 0,17 g); Tetrahydrofuran (15 ml anstelle von 2 ml); Kadmiumchlorid (1,6 g anstelle von 0,81 g); und Toluol (10 ml anstelle der im Beispiel 7 a) genannten Menge).

Nach vollständiger Reaktion und Isolierung des rohen Produktes, wie im Beispiel 7 a) beschrieben, wurde das Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Die Umkristallisation aus Methylenchlorid/Hexan ergab 1,61 g (77 %) eines weißen Feststoffes; Smp. 157–158°C.

Analyse berechnet für $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}$: C 73,76; H 7,49; N 13,58
 gefunden: C 73,73; H 7,54; N 13,58

b) 3-(2-Methyl-1-propenyl)-2-aminobenzonitril (Formel IV, A = Formel Ia, Ra = 2-Methyl-1-propenyl)

Zu einer warmen Suspension (etwa 50°C) von 0,99 g Magnesiumspänen in 3 ml Tetrahydrofuran wurden tropfenweise 5,54 g 2-Methyl-1-brompropen gegeben. Die Reaktion verlief während der Zugabe exotherm. Nach Zugabe des Bromids wurde das Gemisch auf 50–60°C für eine Stunde erhitzt. Nach dem Abkühlen auf etwa 30–35°C wurde eine Lösung von 9,23 g ZnBr_2 in 20 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Das dicke weiße Gemisch wurde zwei Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und anschließend wurden 0,17 g Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphin)]palladium (II) zugesetzt.

Nach fünf Minuten bei Umgebungstemperatur wurde 1 g 3-Iod-2-aminobenzonitril (das Produkt von Beispiel 35 b) in 2 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt und dann abgeschreckt durch Zugabe von einigen Millilitern gesättigtem wässrigem NH_4Cl , gefolgt von einigen Millilitern wässriger Dinatriummethylenamintetraessigsäure. Nach Rühren über 30 Minuten wurde das Gemisch mit Methylenchlorid extrahiert.

Nach dem Waschen der Extrakte mit Salzlösung wurden sie über Na_2SO_4 getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatografiert unter Verwendung von Methylenchlorid als Eluierungsmittel, wobei man 0,69 g (98%) eines gelben Feststoffes erhielt; TLC, $R_f = 0,40$, Silicagel, CH_2Cl_2 :Hexan (1:1).

c) 3-(2-Methylpropyl)-2-aminobenzonitril (Formel IV, A = Formel Ia, $R_a = 2$ -Methylpropyl)

9,4 g des Produktes von Beispiel 43b) wurden über 0,5 g 10%igem Palladium-auf-Kohlenstoff in 200 ml Ethanol bei drei Atmosphären hydriert. Nach etwa 20 Stunden wurde das Gemisch durch Diatomeenerde (Celite) filtriert und eingeeengt. Die Reinigung durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Methylenchlorid als Eluierungsmittel ergab 7,8 g (78%) des Produktes; TLC, $R_f = 0,46$, CH_2Cl_2 :Hexan (1:1).

d) 2-(1-Cyclopropylmethyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)-amino-3-(2-methylpropyl)benzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = N, n = 1, $R_a = 2$ -Methylpropyl, $R_b = \text{Cyclopropylmethyl}$)

Es wurde nach der Verfahrensweise von Beispiel 10f) gearbeitet mit der Ausnahme, daß die folgenden Änderungen oder Substitutionen durchgeführt wurden: Das Produkt von Beispiel 43c) wurde eingesetzt (1,6 g) anstelle von 2-Amino-3-pentylbenzonitril; 3-Carboethoxy-1-cyclopropyl-2,4-dioxopyrrolidin (1,89 g, hergestellt nach der Verfahrensweise der Beispiele 26b)-c) durch Einsatz von Ethyl-N-cyclopropylglycinat für Ethyl-N-benzylglycinat) wurde verwendet anstelle von 3-Carboethoxy-1-propyl-2,4-dioxopyrrolidin, das im Beispiel 10f) eingesetzt wurde; Toluol (15 ml anstelle von 3 ml); Acetonitril (500 ml anstelle von 400 ml); und katalytische Mengen an p-Toluensulfonsäure.

Nach vollständiger Reaktion und Isolierung des rohen Produktes, wie im Beispiel 10f) beschrieben, wurde das Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt nach Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Auf diese Weise erhielt man 2,19 g (84%) des Produktes; TLC, $R_f = 0,43$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

Beispiel 44

a) 9-Amino-2,3-dihydro-5-(2-propenyl)-2-propylpyrrol[3,4-b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, $R_a = 2$ -Propenyl, $R_b = \text{Propyl}$, $R_c = \text{H}$)

Es wurde nach der Verfahrensweise von Beispiel 7a) gearbeitet mit Ausnahme folgender Änderungen oder Substitutionen: Das Enamin aus Beispiel 44c) (1,72 g) wurde eingesetzt anstelle des Enamins von Beispiel 7a); NaH (0,29 g, 55% in Öl anstelle von 0,17 g); Tetrahydrofuran (6 ml anstelle von 2 ml); Kadmiumchlorid (1,34 g anstelle von 0,81 g); Dimethylformamid (0,5 ml) und Toluol (7 ml anstelle der im Beispiel 7a) angegebenen Menge).

Nach vollständiger Reaktion und Isolierung des rohen Produktes, wie im Beispiel 7a) beschrieben, wurde das Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:3 bis 1:1 Gradient) als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 0,80 g (47%) der Titelverbindung; TLC, $R_f = 0,30$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1); Smp. 152–152,5°C.

Analyse berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$:	C 72,57;	H 6,81;	N 14,93
gefunden:	C 72,28;	H 6,79;	N 14,86

b) 3-(2-propenyl)-2-aminobenzonitril (Formel IV, A = Formel Ia, $R_a = 2$ -Propenyl)

Es wurde nach der Verfahrensweise von Beispiel 43b) gearbeitet mit Ausnahme der folgenden Änderungen oder Substitutionen: 7,3 ml 2-Brompropen wurden eingesetzt anstelle von 2-Methyl-1-brompropen; Magnesium (2,19 g anstelle von 0,99 g); ZnBr_2 (18,5 g anstelle von 9,23 g); Tetrahydrofuran (90 ml insgesamt anstelle der im Beispiel 43b) genannten Menge); Dichlor[1,1-bis(diphenylphosphin)ferrocen]palladium (II) (0,60 g anstelle von 0,17 g); und 3-Iod-2-aminobenzonitril (5,0 g anstelle von der im Beispiel 43b) genannten Menge).

Nach vollständiger Reaktion und Isolierung des rohen Produktes, wie im Beispiel 43b) beschrieben, wurde das Produkt über Silicagel in einer Säulenchromatografie gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (3:20) als Eluierungsmittel. Auf diese Weise erhielt man 3,06 g (94%) des Produktes als ein hellgelbes Öl; TLC, $R_f = 0,21$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

c) 2-(1-Propyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)amino-3-(2-propenyl)benzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = N, n = 1, $R_a = 2$ -Propenyl, $R_b = \text{Propyl}$)

Es wurde nach der Verfahrensweise von Beispiel 10f) gearbeitet, mit Ausnahme folgender Änderungen oder Substitutionen: 3,0 g des Produktes von Beispiel 44b) wurden eingesetzt anstelle des 2-Amino-3-pentylbenzonitrils von Beispiel 10f); 3-Carboethoxy-1-propyl-2,4-dioxopyrrolidin (5,25 g anstelle der im Beispiel 10f) genannten Menge); Acetonitril (100 ml anstelle der im Beispiel 10f) genannten Menge); Toluol (20 ml anstelle der im Beispiel 10f) genannten Menge); und katalytische Mengen p-Toluensulfonsäure wurden ebenfalls eingesetzt.

Nach vollständiger Reaktion, wie im Beispiel 10f) beschrieben, wurde das rohe Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Auf diese Weise erhielt man 1,72 g (32%) des Produktes, TLC, $R_f = 0,09$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

Beispiel 45

9-Amino-2,3-dihydro-2-propyl-5-(2-propyl)pyrrol[3,4-b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, $R_a = \text{Propyl}$, $R_b = \text{Propyl}$, $R_c = \text{H}$)

0,74 g des Produktes von Beispiel 44a) wurden auf einem Parr-Schüttler über 5% Palladium-auf-Kohlenwasserstoff (0,10 g) in 20 ml Ethanol bei etwa drei Atmosphären Wasserstoffdruck hydriert. Nach 1,5 Stunden wurde das Reaktionsgemisch aus dem Parr-Schüttler entfernt und filtriert. Nach dem Einengen wurde das Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:3) als Eluierungsmittel. Die Umkristallisation aus tert-Butylmethylether erbrachte 0,42 g (57%) des Produktes als weiße Nadeln; TLC, $R_f = 0,37$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1); Smp. 177–178°C.

Analyse berechnet für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$:	C 72,06;	H 7,47;	N 14,83
gefunden:	C 71,61;	H 7,42;	N 14,92

Beispiel 46

a) 9-Amino-2,3-dihydro-5-(2-methyl-1-propenyl)-2-propylpyrrol[3,4-b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = 2-Methyl-1-propenyl, Rb = Propyl, Rc = H)

Zu einer Suspension von 1,31 g NaH (55% in Öl, gewaschen mit Tetrahydrofuran) in 30 ml Tetrahydrofuran bei 0°C wurde in mehreren festen Portionen das in Beispiel 46b) beschriebene Enamin (8,08 g) gegeben. Nach der Zugabe wurde das Gemisch auf Umgebungstemperatur erwärmt und 30 Minuten gerührt. Anschließend wurde 1 ml Dimethylformamid hinzugegeben, gefolgt von 6,02 g Kadmiumchlorid. Das Gemisch wurde bis zum Rückfluß erhitzt und dann wurde langsam 30 ml Toluol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum Rückfluß erhitzt und dann wurde langsam 30 ml Toluol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum Rückfluß erhitzt unter einstündigem Rühren. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde gesättigtes wäßriges NH₄Cl hinzugesetzt, gefolgt von wäßriger Dinatriummethylen-diamintetraessigsäure.

Es wurde wäßriges Natriumhydrogencarbonat zur Einstellung des pH-Wertes auf 8 dazugegeben und das Gemisch im Anschluß daran mit Ethylacetat/Tetrahydrofuran extrahiert. Die Schichten wurden getrennt und die organische Phase über MgSO₄ getrocknet und eingeeengt. Man erhielt das rohe Produkt. Dieses rohe Produkt wurde über Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Methylenchlorid (1:3) als Eluierungsmittel. Die Umkristallisation aus Ethylacetat/tert-Butylmethylether ergab 3,67 g (45%) des Produktes; TLC, R_f = 0,29, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1); Smp. 219–220°C.

Analyse berechnet für C₁₈H₂₁N₃O: C 73,19; H 7,17; N 14,23
gefunden: C 72,85; H 7,12; N 13,57

b) 2-(1-Propyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)amino-3-(2-methyl-1-propenyl)benzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = 2-Methyl-1-propenyl, Rb = Propyl)

Frisch hergestelltes 1-Propyl-2,4-dioxopyrrolidion (hergestellt durch Erhitzen von 17,43 g 3-Carboethoxy-1-propyl-2,4-dioxopyrrolidion in drei Litern Acetonitril, wie im Beispiel 1e beschrieben) wurde in 30 ml Toluol gelöst und tropfenweise über einen Zeitraum von einer Stunde zu einem am Rückfluß gehaltenen Gemisch von 6,5 g des im Beispiel 43b) beschriebenen Produktes und 0,22 g p-Toluensulfonsäure in 30 ml Toluol gegeben. Das Toluol/Wasser-Azeotrop entzog dem Gemisch das Wasser über eine Dean-Stark-Falle. Nach vierstündigem Erhitzen wurde überschüssiges Toluol abdestilliert und das Reaktionsgemisch auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Das beim Kühlen des Reaktionsgemisches ausgefallene Enamin-Produkt wurde durch Filtration entfernt, wobei 6,12 g anfielen.

Das Filtrat wurde mit Ethylacetat extrahiert, das mit wäßrigem gesättigten NaHCO₃ gewaschen und über MgSO₄ getrocknet wurde. Nach dem Filtrieren und Einengen wurde der Rückstand über Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Auf diese Weise erhielt man zusätzlich 1,44 g des Produktes und somit eine Gesamtausbeute von 68% (7,56 g); TLC, R_f = 0,11, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1)

Beispiel 47–56

Das im Beispiel 46 beschriebene Verfahren wurde wiederholt für die Synthese von Verbindungen der Formel I, worin A = Formel Ia, Ra = 2-Methyl-1-propyl, X = N, n = 1, und Rb die Bedeutungen hat, die in der Tabelle VIII, Spalte Rb aufgeführt sind. Die erforderlichen 3-Carboethoxy-1-substituierten-2,4-pyrrolidione erhielt man nach dem in den Beispielen 26b)–c) beschriebenen Verfahren, wobei das entsprechende Ethyl-N-substituierte Glycinat anstelle des Ethyl-N-benzylglycinats aus den Beispielen 26b)–c) eingesetzt wurde. Die Ergebnisse dieser Beispiele sind in der Tabelle VIII enthalten.

Tabelle VIII

Beispiel	Ra	Rb	Enamin-ausbeute	Chinolin-ausbeute	Smp. °C Chinolin
46	2-Methyl-1-propenyl	Propyl	27	45	219–220 *Zers.
47	2-Methyl-1-propenyl	Butyl	71	61,5	151–152**
48	2-Methyl-1-propyl	3-Chlorbenzyl	> 99	82,9	168–170**
49	2-Methyl-1-propyl	2-Methoxyethyl	33,8	68	139–142**
50	2-Methyl-1-propyl	4-Fluorbenzyl	74	97	170–172,5***
51	2-Methyl-1-propyl	4-Methoxybenzyl	89	63,2	170–173**
52	2-Methyl-1-propyl	4-Chlorbenzyl	87,4	70,2	188–190**
53	2-Methyl-1-propyl	3-Methoxybenzyl	86	74,4	149–150**
54	2-Methyl-1-propyl	2-Fluorbenzyl	82,5	59	168–171**
55	2-Methyl-1-propyl	3-Methoxypropyl	74	90,7	123–124**
56	2-Methyl-1-propyl	2-Furylmethyl	98,4	64	165–167**

* Umkristallisiert aus Ethylacetat/tert-Butylmethylether

** Umkristallisiert aus Methylenchlorid/Hexan

*** Umkristallisiert aus tert-Butylmethylether/Hexan

Fortsetzung Tabelle VIII
Elementaranalyse des Chinolins

Beispiel	Summenformel		C	H	N
46	$C_{18}H_{21}N_3O$	berechn.	73,19	7,17	14,23
		gefunden.	72,85	7,12	13,57
47	$C_{19}H_{25}N_3O$	berechn.	73,28	8,09	13,49
		gefunden.	72,98	8,05	13,26
48	$C_{22}H_{22}N_3OCl$	berechn.	69,56	5,84	11,06
		gefunden.	69,22	5,95	10,90
49	$C_{18}H_{23}N_3O_2 \cdot 0,1 H_2O$	berechn.	68,59	7,42	13,33
		gefunden.	68,39	7,38	13,39
50	$C_{22}H_{22}N_3OF$	berechn.	72,71	6,10	11,56
		gefunden.	72,38	6,16	11,36
51	$C_{23}H_{25}N_3O_2$	berechn.	73,58	6,71	11,19
		gefunden.	73,33	6,68	11,09
52	$C_{22}H_{22}N_3OCl$	berechn.	69,56	5,84	11,06
		gefunden.	69,48	5,93	10,98
53	$C_{23}H_{25}N_3O_2$	berechn.	73,58	6,71	11,19
		gefunden.	73,17	6,72	11,59
54	$C_{22}H_{22}N_3OF$	berechn.	72,71	6,10	11,56
		gefunden.	72,60	6,29	11,55
55	$C_{18}H_{25}N_3O_2$	berechn.	69,70	7,70	12,83
		gefunden.	69,59	7,90	12,75
56	$C_{20}H_{21}N_3O_2$	berechn.	71,62	6,31	12,53
		gefunden.	71,43	6,27	12,51

Beispiel 57

a) 9-Amino-2,3-dihydro-2-(2-propinyl)-5-(2-methylpropyl)-pyrrol[3,4-b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = 2-Methylpropyl, Rb = 2-Propinyl, Rc = H)

Zu einer Suspension von 0,395 g NaH (55% in Öl, vorgewaschen mit Hexan) in 5 ml Dimethylsulfoxid wurde langsam 2,0 g des in Beispiel 57 b) beschriebenen Produktes, gelöst in warmem (35°C) Dimethylsulfoxid (20 ml), gegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde bei 35°C gerührt und dann in einen zweiten Kolben gegeben, der 1,04 ml 2-Propinylbromid (80%ige Lösung in Toluol) in 5 ml Dimethylsulfoxid enthielt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 35°C zwei Stunden erhitzt, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt und durch Gießen in verdünnte wäßrige NH_4Cl -Lösung abgeschreckt.

Das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase einmal mit Wasser gewaschen und anschließend mit Salzlösung. Nach dem Trocknen über $MgSO_4$ und dem Aufkonzentrieren wurde das rohe Produkt über Silicagel chromatografiert unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Die Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan ergab 0,55 g (24%) eines weißen Feststoffes: TLC, R_f = 0,62, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1); Smp. 198–199°C.

Analyse berechnet für $C_{18}H_{19}N_3O$: C 73,69; H 6,53; N 14,32
gefunden: C 73,45; H 6,50; N 13,99

b) 9-Amino-5-(2-methylpropyl)-2,3-dihydropropyl[3,4-b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = 2-Methylpropyl, Rc = H, Rb = H)

1,0 g des Produktes von Beispiel 28 a) wurden in 40 ml Trifluoressigsäure gelöst, gefolgt von einer Erwärmung auf 40°C. Nach dem Rühren bei 40°C über 1,5 Stunden wurden die flüchtigen Bestandteile entfernt und der Rückstand zwischen Ethylacetat/Methanol und wäßrigem $NaHCO_3$ verteilt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, eingedampft und unter Hochvakuum über Nacht getrocknet. Dabei erhielt man 0,35 g (44%) des Produktes.

Beispiel 58

a) 9-Amino-2-cyclopropylmethyl-2,3-dihydro-5-propylpyrrol[3,4-b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = Propyl, Rb = Cyclopropylmethyl, Rc = H)

Die Verfahrensweise von Beispiel 7 a) wurde wiederholt mit Ausnahme folgender Änderungen oder Substitutionen: 1,3 g des Enamins von Beispiel 58 d) wurden eingesetzt anstelle des Enamins von Beispiel 7 a); NaH (0,22 g, 55% in Öl anstelle von 0,17 g); Tetrahydrofuran (7,5 ml anstelle der im Beispiel 7 a) genannten Menge); Kadmiumchlorid (1,01 g anstelle von 0,81 g); und Toluol (5 ml anstelle der im Beispiel 7 a) genannten Menge).

Nach vollständiger Reaktion und Isolierung des rohen Produktes, wie im Beispiel 7 a) beschrieben, wurde das Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (2:3) als Eluierungsmittel. Die Umkristallisation aus tert-Butylmethylether ergab 1,02 g (79%) des Produktes; TLC, R_f = 0,48, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1); Smp. 128–130°C.

Analyse berechnet für $C_{18}H_{21}N_3O$: C 72,75; H 7,19; N 14,14
gefunden: C 72,70; H 7,10; N 14,16

b) 3-(1-Propenyl)-2-aminobenzonitril
(Formel IV, A = Formel Ia, Ra = 1-Propenyl)

Es wurde nach dem im Beispiel 43b) beschriebenen Verfahren gearbeitet mit den folgenden Änderungen oder Substitutionen: 1-Brompropen (6,14 ml eines E,Z-Gemisches anstelle des im Beispiel 43b) verwendeten 2-Methyl-1-brompropens); Magnesium (1,92 g anstelle von 0,99 g); ZnBr_2 (16,15 g anstelle von 9,23 g); Dichlor-[1,1-bis(diphenylphosphin)ferrocen]palladium (II) (0,42 g anstelle von 0,17 g); Tetrahydrofuran (47 ml anstelle der im Beispiel 43b verwendeten Menge); und 3-Iod-2-aminobenzonitril (3,5 g, beschrieben in Beispiel 35b) wurden verwendet.

Nach vollständiger Reaktion und Isolierung des rohen Produktes, wie im Beispiel 43b) beschrieben, wurde das Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (3:17) gereinigt, wobei man 2,20 g (97%) eines hellgelben Öles erhielt; TLC, $R_f = 0,32$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (3:17).

c) 3-Propyl-2-aminobenzonitril

(Formel IV, A = Formel Ia, Ra = Propyl)

2,20 g des Produktes von Beispiel 58b) wurden über 10% Palladium-auf-Kohlenstoff (0,176 g) in 25 ml Ethanol bei etwa drei Atmosphären hydriert. Nach einer Stunde bei Umgebungstemperatur wurde das Gemisch filtriert und eingeeengt, wobei man ein Öl erhielt. Die Reinigung durch Säulenchromatografie über Silicagel ergab 2,20 g (98%) eines niedrig schmelzenden Feststoffes; TLC, $R_f = 0,38$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (3:17); Smp. etwa 33°C.

d) 2-(1-Cyclopropylmethyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)-amino-3-propylbenzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = Propyl, Rb = Cyclopropylmethyl)

Es wurde nach dem in Beispiel 10f) beschriebenen Verfahren gearbeitet mit den folgenden Änderungen oder Substitutionen: das Produkt von Beispiel 58c) wurde eingesetzt (0,85 g) anstelle des im Beispiel 10f) verwendeten 2-Amino-3-pentylbenzonitrils; 3-Carboethoxy-1-cyclopropyl-2,4-dioxopyrrolidion (1,8 g, hergestellt nach dem Verfahren der Beispiele 26b-c durch Ersetzen von Ethyl-N-benzylglycinat durch Ethyl-N-cyclopropylmethylglycinat) wurde verwendet anstelle von 3-Carboethoxy-1-propyl-2,4-dioxopyrrolidion von Beispiel 10f); Toluol (15 ml anstelle der im Beispiel 10f) genannten Menge); und katalytischen Mengen p-Toluensulfonsäure.

Nach vollständiger Reaktion und Isolierung des rohen Produktes, wie im Beispiel 10f) beschrieben, wurde das Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 1,31 g (84%) des Produktes; TLC, $R_f = 0,1$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

Beispiele 59-61

Die in den Beispielen 58a) bis 58d) beschriebenen Verfahren wurden wiederholt für die Synthese von Verbindungen der Formel I, worin A = Formel Ia, Ra = Propyl, X = N, n = 1, Rc = H und Rb wurde ausgewählt unter 2-Propenyl (Beispiel 59), 4-Methoxybenzyl (Beispiel 60) und 2-Furylmethyl (Beispiel 61), durch Einsetzen des entsprechenden Ethyl-N-substituierten Glycinates für Ethyl-N-benzylglycinat in den Beispielen 26b)-c) für die Synthese von 3-Carboethoxy-1-substituiert-2,4-dioxopyrrolidionen. Die Substitution dieser 3-Carboethoxy-1-substituiert-2,4-dioxopyrrolidione im Beispiel 58d) für 3-Carboethoxy-1-cyclopropylmethyl-2,3-dioxopyrrolidion ergibt Zwischenprodukte der Formel II, worin A = Formel Ia, Ra = Propyl, X = N, n = 1 und Rb = die für die obigen Beispiele 59-61 stehenden Substituenten. Die Ergebnisse dieser Beispiele sind der Tabelle IX zu entnehmen.

Tabelle IX

Beispiel	Ra	Rb	Enamin- ausbeute	Chinolin- ausbeute	Smp. °C Chinolin
59	Propyl	2-Propenyl	89	95*	144-145
60	Propyl	4-Methoxy- benzyl	81	70**	166-167
61	Propyl	2-Furyl- methyl	84	70**	144-149

Elementaranalyse

Beispiel	Summenformel		C	H	N
59	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$	berechn.	72,57	6,81	14,93
		gefund.	71,78	6,74	14,76
60	$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$	berechn.	73,11	6,41	14,90
		gefund.	72,57	6,45	11,90
61	$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$	berechn.	71,07	5,96	13,07
		gefund.	70,95	6,08	13,10

* umkristallisiert aus Methylenchlorid/Hexan

** umkristallisiert aus Ethylacetat

Beispiel 62

a) 9-Amino-4-butyl-2,3-dihydro-2-(2-propenyl)pyrrol-[3,4-b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = Butyl, Rb = 2-Propenyl, Rc = H)

Es wurde nach dem im Beispiel 7a) beschriebenen Verfahren gearbeitet mit den folgenden Änderungen oder Substitutionen: das Enamin aus Beispiel 62d) wurde eingesetzt (1,0 g) anstelle des Enamins von Beispiel 7a); NaH (0,17 g, 55% in Öl); Tetrahydrofuran (8,0 ml anstelle der im Beispiel 7a) genannten Menge); Kaliumchlorid (0,78 g anstelle von 0,81 g); Dimethylformamid (2 ml); und Toluol (5 ml anstelle der im Beispiel 7a) genannten Menge) wurden ebenfalls eingesetzt.

Nach vollständiger Reaktion und Isolierung des rohen Produktes, wie im Beispiel 7 a) beschrieben, wurde das Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (2:3) als Eluierungsmittel. Die Umkristallisation aus Methylchlorid/Hexan ergab 0,91 g (84%) des Produktes; TLC, $R_f = 0,51$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1); Smp. 152–153°C.

Analyse berechnet für $C_{18}H_{21}N_3O$: C 73,19; H 7,17; N 14,23
 gefunden: C 73,30; H 7,11; N 14,28

b) 3-(1-Butenyl)-2-aminobenzonitril

(Formel IV, A = Formel Ia, Ra = 1-Butenyl)

Das im Beispiel 43b) beschriebene Verfahren wurde wiederholt mit den folgenden Änderungen oder Substitutionen: 1-Brombuten (9,9 g eines E,Z-Gemisches) anstelle von 2-Methyl-1-brompropen; Magnesium (1,9 g anstelle von 0,99 g); ZnBr₂ (16,6 g anstelle von 9,23 g); Dichlor[1,1'-bis(diphenylphosphin)ferrocen]palladium(II) (0,47 g anstelle von 0,17 g); Tetrahydrofuran (115 ml anstelle der im Beispiel 43b) verwendeten Menge); und 3-Iod-2-amino-benzonitril (4,5 g, hergestellt wie im Beispiel 35b) beschrieben).

Nach vollständiger Reaktion und Isolierung des rohen Produktes, wie im Beispiel 43b) beschrieben, wurde das Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Methylchlorid:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Auf diese Weise erhielt man 3,0 g (quantitativ) des Produktes; TLC, $R_f = 0,38$; Silicagel, Methylchlorid:Hexan (1:1).

c) 3-Butyl-2-amino-benzonitril

(Formel IV, A = Formel Ia, Ra = Butyl)

Das Produkt von Beispiel 62b) (3,0 g) wurde über 10% Palladium-auf-Kohlenstoff (0,16 g) in 60 ml Ethanol bei etwa drei Atmosphären hydriert. Nach einer Stunde bei Umgebungstemperatur wurde das Gemisch filtriert und eingeengt, wobei man ein Öl erhielt. Die Reinigung durch Säulenchromatografie über Silicagel ergab 2,95 g (96%) eines Öles; TLC, $R_f = 0,38$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (3:17).

d) 2-(1-Propenyl)-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)amino-3-butyl-benzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = Butyl, Rb = 2-Propenyl)

Die im Beispiel 10f) beschriebene Verfahrensweise wurde wiederholt mit den folgenden Änderungen oder Substitutionen: 0,75 g des Produktes von Beispiel 62c) wurden eingesetzt anstelle von 2-Amino-3-pentylbenzonitril; 3-Carboethoxy-1-(2-propenyl)-2,4-dioxopyrrolidion (1,36 g, hergestellt nach dem Verfahren der Beispiele 26b–c durch Einsatz von Ethyl-N-(2-propenyl)glycinat für Ethyl-N-benzylglycinat) wurde verwendet anstelle von 3-Carboethoxy-1-propyl-2,4-dioxopyrrolidion; Toluol (15 ml anstelle der im Beispiel 10f) eingesetzten Menge); und katalytische Mengen p-Toluensulfonsäure.

Nach vollständiger Reaktion und Isolierung des rohen Produktes, wie im Beispiel 10f) beschrieben, wurde das Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (2:1) als Eluierungsmittel. Auf diese Weise erhielt man 0,75 g (59%) des Produktes; TLC, $R_f = 0,20$, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

Beispiele 63–64

Die in den Beispielen 62a) und 62d) beschriebenen Verfahren wurden wiederholt für die Synthese von Verbindungen der Formel I, worin A = Formel Ia, Ra = Butyl, X = N, n = 1, Rc = H und Rb ausgewählt ist unter Cyclopropylmethyl (Beispiel 63) und 2-Furylmethyl (Beispiel 64) durch Substitution der entsprechenden N-substituierten Glycinat für Ethyl-N-benzylglycinat, das im Beispiel 26b–c für die Synthese von 3-Carboethoxy-1-substituiert-2,4-dioxopyrrolidion beschrieben wurde. Die Substitution dieses 3-Carboethoxy-1-(2-propenyl)-2,4-dioxopyrrolidions führte zu Zwischenprodukten der Formel II, worin A = Formel Ia, Ra = Butyl, X = N, n = 1 und Rb den für die oben genannten Beispiele zutreffenden Bedeutungen entsprach. Diese Ergebnisse der Beispiele sind in der Tabelle X aufgeführt.

Tabelle X

Beispiel	Ra	Rb	Enamin- ausbeute	Chinolin- ausbeute	Smp. °C Chinolin
63	Butyl	Cyclopropyl- methyl	86	78	143–144*
64	Butyl	2-Furylmethyl	83,7	69	152–143*

Elementaranalyse					
Beispiel	Summenformel		C	H	N
63	$C_{18}H_{23}N_3O$	berechn.	73,76	7,49	13,58
		gefund.	73,67	7,46	13,54
64	$C_{20}H_{21}N_3O_2$	berechn.	71,62	6,31	12,53
		gefund.	71,48	6,38	12,51

* umkristallisiert aus Methylchlorid/Hexan

Beispiel 65

a) 9-Amino-2,3-dihydro-5-(4-methylphenyl)-2-propylpyrrol[3,4-b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = Methylphenyl, Rb = Propyl, Rc = H)

Es wurde nach dem Verfahren von Beispiel 7 a) gearbeitet mit folgenden Änderungen oder Substitutionen: 0,82 g des Enamins von Beispiel 65c) wurden eingesetzt anstelle des Enamins von Beispiel 7 a); NaH (0,12 g, 55% in Öl anstelle von 0,17 g); Tetrahydrofuran (10 ml anstelle von 2 ml); Kadmiumchlorid (0,054 g anstelle von 0,81 g); Dimethylformamid (2 ml) und Toluol (8 ml anstelle der im Beispiel 7 a) genannten Menge).

Nach Abschluß der Reaktion und Isolierung des rohen Produktes, wie im Beispiel 7a) beschrieben, wurde das Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Die Umkristallisation aus tert-Butylmethylether/Hexan ergab 0,85 g (79%) eines flockigen weißen Feststoffes; TLC, R_f = 0,18, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1), Smp. 215–217°C.

Analyse berechnet für $C_{21}H_{21}N_3O$: C 76,11; H 6,39; N 12,88
 gefunden: C 75,92; H 6,53; N 12,80

b) 3-(4-Methylphenyl)-2-aminobenzonitril

(Formel IV, A = Formel Ia, Ra = 4-Methylphenyl)

Zu einer Lösung von –78°C von 1,97 g 4-Bromtoluen in 20 ml Tetrahydrofuran wurden tropfenweise 8,9 l Butyllithium (1,87 M in Hexan) gegeben. Nach 30minütigem Rühren bei –78°C wurde eine Lösung von 3,96 g $ZnBr_2$ in 20 ml Tetrahydrofuran schnell hinzugegeben. Die Lösung wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt und dann eine Stunde gerührt. Im Anschluß daran wurden 0,16 g Dichlor-1,1'-bis[(diphenylphosphin)ferrocen]palladium (II) zugesetzt und das Gemisch fünf Minuten gerührt. Zu diesem Gemisch wurden 1,3 g 3-Iod-2-aminobenzonitril (beschrieben in Beispiel 35b) als Lösung in 3 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach dem Rühren für 15 Minuten bei Umgebungstemperatur wurde wäßriges NH_4Cl zugegeben, gefolgt von wäßriger Dinatriummethyldiamintetraessigsäure, Ethylacetat und soviel $NaHCO_3$, um den pH-Wert auf 8 einzustellen.

Die Schichten wurden getrennt. Die organische Phase wurde mit gesättigter wäßriger Dinatriummethyldiamintetraessigsäure gewaschen und anschließend über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Filtrieren und Aufkonzentrieren wurde das Produkt durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:9) als Eluierungsmittel. Auf diese Weise erhielt man 0,80 g (72%) eines kristallinen Feststoffes; TLC, R_f = 0,61, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (3:17).

c) 2-(1-Propyl-2-oxo-3-pyrrolin-4-yl)amino-3-(4-methyl-phenyl)benzonitril (Formel II, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = 4-Methylphenyl, Rb = Propyl)

Das im Beispiel 10f) beschriebene Verfahren wurde wiederholt, mit Ausnahme der folgenden Änderungen oder Substitutionen: 0,70 g des Produktes von Beispiel 65b) wurde eingesetzt anstelle von 2-Amino-3-pentylbenzonitril, das im Beispiel 10f) verwendet wurde, 3-Carboethoxy-1-propyl-2,4-dioxopyrrolidin (1,07 g anstelle der im Beispiel 10f) verwendeten Menge); Acetonitril (250 ml anstelle der im Beispiel 10f) verwendeten Menge); Toluol (5 ml anstelle der im Beispiel 10f) verwendeten Menge); und katalytische Mengen p-Toluensulfonsäure.

Nach vollständiger Reaktion und Isolierung des rohen Produktes (wie im Beispiel 10f) wurde dieses durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat:Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Auf diese Weise erhielt man 0,82 g (74%) eines hellweißen Feststoffes; TLC, R_f = 0,09, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

Beispiel 66–68

Das im Beispiel 65 beschriebene Verfahren wurde wiederholt für die Synthese von Verbindungen der Formel I, worin A = Formel Ia, Rb = Propyl, X = N, n = 1, Rc = H und Ra ist ausgewählt unter 3-Methoxyphenyl (Beispiel 66), 2-Methoxyphenyl (Beispiel 67) und 4-N,N-Dimethylaminophenyl (Beispiel 68) durch Einsatz der Arylbromide 3-Bromanisol (Beispiel 66), 2-Bromanisol (Beispiel 67) und 4-Brom-N,N-dimethylanilin (Beispiel 68) für das im Beispiel 65 verwendete 4-Bromtoluen. Die Ergebnisse sind in Tabelle XI aufgeführt.

Tabelle XI

Beispiel	Anthranilnitril- ausbeute	Enamin- ausbeute	Chinolin- ausbeute	Smp. °C Chinolin
66	94 %	50 %	76 %	189–190*
67	62 %	85 %	56 %	187–187,5*
68	> 99 %	78 %	50 %	217–221*

Elementaranalyse

Beispiel	Summenformel		C	H	N
66	$C_{21}H_{21}N_3O_2$	berechn.	72,60	6,09	12,10
		gefunden.	72,75	6,30	12,13
67	$C_{21}H_{21}N_3O_2 \cdot 0,3H_2O$	berechn.	71,32	6,31	11,24
		gefunden.	71,21	6,38	11,18
68	$C_{22}H_{24}N_4O$	berechn.	73,31	6,71	15,54
		gefunden.	72,66	6,82	15,90

* umkristallisiert aus tert-Butylmethylether/Hexan

Beispiel 69

a) 9-Amino-2,3-dihydro-5-(1-hydroxy-3-methylbutyl)-2-propylpyrrol[3,4-b]chinolin-1-on (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Ra = 1-Hydroxy-3-methylbutyl, Rb = Propyl, Rc = H)

Zu einer Suspension von –45°C des im Beispiel 69b) beschriebenen Produktes (0,96 g) wurden tropfenweise 3,56 ml 2-Methylpropylmagnesiumchlorid (2 M Lösung in Ether) gegeben. Im Anschluß an die Zugabe wurde das Gemisch auf 0°C erwärmt und eine Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde langsam unter Rühren in überschüssiges gesättigtes NH_4Cl gegossen und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden über $MgSO_4$ getrocknet und eingeeengt. Das rohe Produkt wurde durch Säulenchromatografie über Silicagel gereinigt unter Verwendung von Ethylacetat/Hexan (1:1) als Eluierungsmittel. Die Umkristallisation aus tert-Butylmethylether ergab 0,54 g (46%) eines gelben Feststoffes; TLC, R_f = 0,22, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1); Smp. 135–148°C.

Analyse berechnet für $C_{19}H_{26}N_3O_2$: C 69,70; H 7,70; N 12,83
 gefunden: C 69,71; H 7,80; N 12,38

b) 9-Amino-2,3-dihydro-2-propylpyrrol[3,4-b]chinolin-1-on-5-carboxaldehyd (Formel I, A = Formel Ia, X = N, n = 1, Rb = Propyl, Ra = CHO, R_c = H)

1,0g des in Beispiel 41 beschriebenen Produktes wurden bei -78°C in einem Gemisch von 7,5ml Methanol und 3ml Methylenchlorid ozonisiert. Nach vollständiger Ozonolyse wurde das Kühlbad entfernt und 0,11 g wäßriges Natriumsulfit in 3ml Wasser mit einem Mal hinzugegeben. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur erwärmt und für eine Stunde gerührt. Dann wurde das Gemisch mit Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden über MgSO₄ getrocknet und durch einen kurzen Silicagelstopfen filtriert. Nach dem Aufkonzentrieren erhielt man 0,90g (quantitativ) des Aldehyds; TLC, R_f = 0,15, Silicagel, Ethylacetat:Hexan (1:1).

Beispiel 70-72

Das im Beispiel 69 beschriebene Verfahren wurde wiederholt für die Synthese von Verbindungen der Formel I, worin A = Formel Ia, Rb = Propyl, X = N, n = 1, R_c = H und Ra ist ausgewählt unter

1-Hydroxyphenylmethyl (Beispiel 70),

1-Hydroxy-2-methylpropyl (Beispiel 71) und

1-Hydroxypropyl (Beispiel 72)

durch Ersetzen des Grignard-Reagens Phenylmagnesiumbromid (Beispiel 70), 2-Propylmagnesiumchlorid (Beispiel 71) und Ethylmagnesiumbromid (Beispiel 72) anstelle des im Beispiel 69a) verwendeten 2-Methylpropylmagnesiumchlorids.

Die Ergebnisse dieser Beispiele sind in Tabelle XIII aufgeführt.

Tabelle XII

Beispiel	Ausbeute	Smp. °C
70	56 %	225-232*
71	23 %	156-157**
72	43 %	176-177***

Elementaranalyse

Beispiel	Summenformel		C	H	N
70	C ₂₁ H ₂₁ N ₃ O ₂	berechn.	72,60	6,09	12,09
		gefund.	71,78	6,07	12,03
71	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂	berechn.	68,98	7,48	13,41
		gefund.	68,32	7,30	13,77
72	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₂	berechn.	68,21	7,07	14,04
		gefund.	68,11	7,06	14,05

* umkristallisiert aus tert-Butylmethylether

** umkristallisiert aus Ethylacetat/tert-Butylmethylether

*** umkristallisiert aus tert-Butylmethylether

Beispiel 73

Die folgenden Ausführungen erläutern repräsentative pharmazeutische Dosierungsformen, die bei der therapeutischen oder prophylaktischen Verabreichung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon (nachfolgend als „Verbindung A“ bezeichnet) eingesetzt werden können:

a) Tablette 1	mg/Tablette
„Verbindung A“	5
Laktose	80
Magnesiumstearat	1
Polyvinylpyrrolidon	2
Natriumstärkeglycollat	4

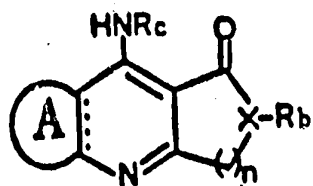
Die Laktose, das Natriumstärkeglycollat und das Polyvinylpyrrolidon wurden in einem Planetenmischer vermischt, und es wurde solange Wasser hinzugegeben, bis sich eine für die Granulierung geeignete Masse gebildet hatte. Die erhaltene Masse wurde durch ein Sieb mit geeigneter Maschenweite granuliert und getrocknet, um den optimalen Feuchtigkeitsgehalt zu erhalten. Dann wurde Magnesiumstearat hinzugesetzt und das trockene Granulat anschließend durch ein weiteres Sieb gepreßt, bevor es dann endgültig vermischt und komprimiert wurde, wobei man Tabletten mit einer jeweiligen Masse von 100mg erhielt.

b) Tablette 2	mg/Tablette
„Verbindung A“	250
Lactose	122
Magnesiumstearat	4
Polyvinylpyrrolidon	8
Natriumstärkeglycollat	16

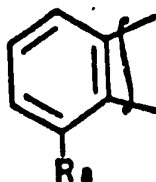
Die Tabletten wurden wie im Teil a) beschrieben formuliert. Man erhielt Tabletten mit einer jeweiligen Masse von 400 mg.

c) Tablette 3	mg/Tablette
„Verbindung A“	100
Laktose	86
Magnesiumstearat	2
Polyvinylpyrrolidon	4
Natriumstärkeglycollat	8

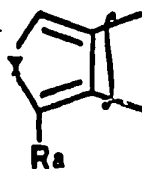
Die Tabletten wurden wie im Teil a) beschrieben formuliert. Man erhielt Tabletten mit einer jeweiligen Masse von 200mg.



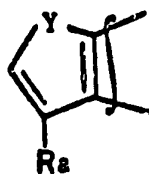
I



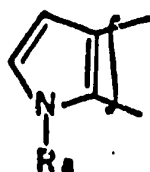
Ia



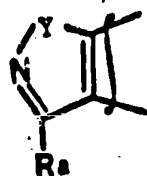
Ib



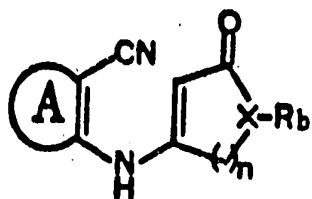
Ic



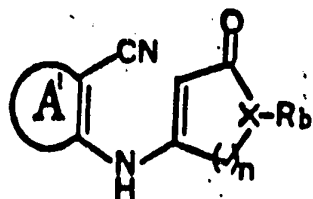
Id



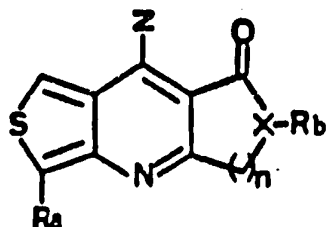
Ie



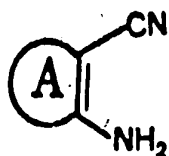
II



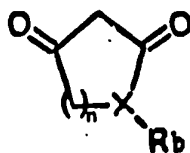
IIa



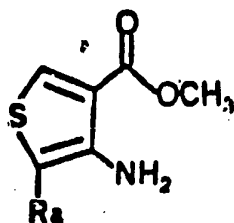
III



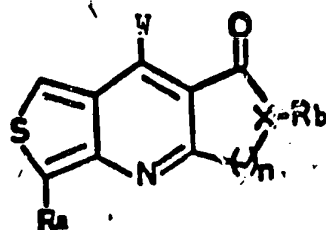
IV



V



VI



VII