



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 395 855 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 2648/87

(22) Anmeldetag: 8.10.1987

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 8.1992

(45) Ausgabetag: 25. 3.1993

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 513/04**
C07D 498/04, 471/04,
A61K 31/47, 31/505, 31/44,
/(C07D 513/04, 277:00, 221:00)

(56) Entgegenhaltungen:

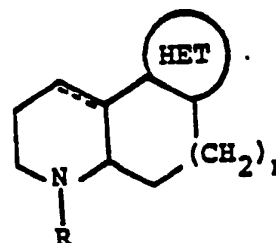
US-A 4596871

(73) Patentinhaber:

WARNER-LAMBERT COMPANY
07950 MORRIS PLAINS (US).

(54) NEUE HETERO (F) KONDENSIERTE CARBOCYCLISCHE PYRIDINE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND SIE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE PRÄPARATE

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft Hetero (f) kondensierte carbocyclische Pyridine der Formel I ebenso wie Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen, die als selektive Dopamin Antagonisten für den präsynaptischen Dopaminrezeptor verwendbar sind und die als dopaminergische, antipsychotische und antihypertensive Mittel ebenso wie für die Behandlung von durch Hyperprolaktämie hervorgerufene Zuständen und Störungen des Zentralnervensystems verwendbar sind.

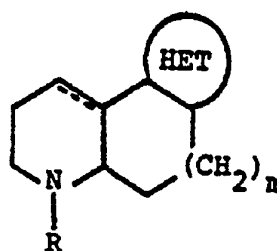


AT 395 855 B

Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung war es, einen Dopaminsynergisten zu finden, der für den präsynaptischen Dopaminrezeptor, d. i. ein Autorezeptor, selektiv ist. Der Vorteil eines Autorezeptorsynergisten ist es, daß er die Wirksamkeit von Dopaminsystemen selektiv moduliert, ohne die dem nicht-selektiven Dopaminsynergisten eigene postsynaptische Stimulation.

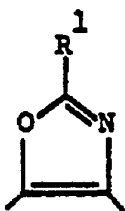
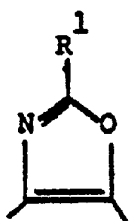
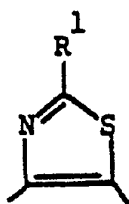
Aus der US-PS 4 596 871 sind am Pyrazolring alkylierte Pyrazolchinone sowie deren Säureadditionssalze bekanntgeworden, welche als Hypotensiva angewandt werden.

Demnach stellt die vorliegende Erfindung neue Verbindungen der Formel I

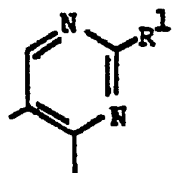


I

zur Verfügung, worin - - - das Vorhandensein einer Einfach- oder einer Doppelbindung bedeutet; HET aus der Gruppe bestehend aus



und



gewählt ist, R Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkylalkyl, Arylalkyl oder $-C-OR^2$, in welchen R^2 Alkyl ist, be-

deutet; R^1 Wasserstoff, Alkyl, NH_2 oder NR^3R^4 , in welchem R^3 Wasserstoff oder Alkyl und R^4 $-C(=O)-R^2$ oder

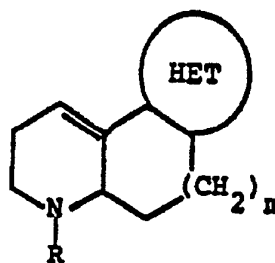
O
||
-C-OR² bedeuten, worin R² Alkyl oder Aralkyl ist, bedeuten; n 0, 1 oder 2 ist; und entsprechende geometrische und optische Isomere davon; oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon.

Als Dopaminsynergisten mit selektiver Wirkung für den präsynaptischen Dopaminrezeptor sind die Verbindungen der Formel I als antipsychotische Mittel für die Behandlung von Schizophrenie verwendbar. Sie sind jedoch ebenfalls als Antihypertensiva und für die Behandlung von Leiden, die auf die dopaminergische Aktivierung ansprechen, verwendbar. Dementsprechend umfassen andere Ausbildungen der vorliegenden Erfindung Pharmazeutika, die eine Verbindung der Formel I enthalten, zur Behandlung von hyperprolactinämie ähnlichen Erkrankungen, wie Milchfluß, Amenorrhö, Menstruationsbeschwerden und Sexualstörungen, und zahlreiche Störungen des Zentralnervensystems, wie Parkinson'sche Krankheit, Veitstanz und Depressionen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist es, eine pharmazeutische Zubereitung aus derartigen pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Verfügung zu stellen.

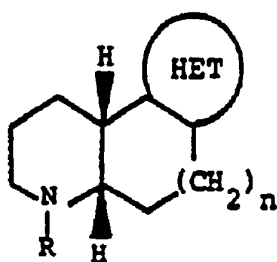
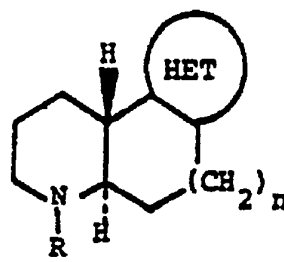
Schließlich ist es Gegenstand der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel I zur Verfügung zu stellen.

In der oben beschriebenen Formel I besitzen die Verbindungen, wenn das Symbol - - - eine Doppelbindung darstellt, die allgemeine Formel II



II

Wenn das Symbol - - - eine Einfachbindung darstellt, kann die Verbindung in einer cis- oder einer trans-Konfiguration vorliegen und kann durch die folgenden Formeln III oder IV dargestellt werden

cis-
IIItrans-
IV

Die vorliegende Erfindung umfaßt sowohl die cis- als auch die trans-geometrischen Isomere, wobei die trans-geometrischen Isomere bevorzugt sind. Wenn die Verbindungen der Formeln II, III und IV asymmetrische Kohlenstoffatome besitzen (optisch aktive Zentren) sind die Recemate, ebenso wie die individuellen Enantiomere ebenfalls umfaßt.

In den Verbindungen der Formel I bedeutet der Term „Alkyl“ ein geradkettiges oder verzweigtes Kohlenwasserstoffradikal mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und umfaßt beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sec-Butyl, Isobutyl, tert-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, u. ä.

Der Term „Alkenyl“ bedeutet geradkettige oder verzweigte, ungesättigte Kohlenwasserstoffradikale mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen und umfaßt beispielsweise Allyl, 2-Butenyl, 3-Methyl-3-butenyl, u. ä.

Der Term „Cycloalkylalkyl“ bedeutet einen gesättigten Kohlenwasserstoffring, der an eine Alkylgruppe gebunden ist, worin das Alkyl wie oben definiert ist. Der gesättigte Kohlenwasserstoffring enthält 3 bis 6 Kohlenstoffatome. Beispiele für derartige Verbindungen sind Cyclopropylmethyl, Cyclohexylmethyl, u. ä.

Der Term „Arylalkyl“ bedeutet ein aromatisches Radikal, das an ein Alkylradikal gebunden ist, worin das Alkyl wie oben definiert ist. Das aromatische Radikal ist eine Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe, die mit 1 bis 4 Substituenten, gewählt aus der Gruppe Alkyl, Alkoxy, Halogen oder Trifluormethyl substituiert ist. Beispiele für derartige Verbindungen sind Benzyl, Phenethyl und verschiedene substituierte Benzyl- und Phenethylradikale.

„Alkoxy“ ist O-Alkyl, in welchem Alkyl wie oben definiert ist.

„Halogen“ ist Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

Pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I umfassen Salze, die aus nicht-toxischen anorganischen Säuren, wie Chlorwasserstoff-, Salpeter-, Phosphor-, Schwefel-, Bromwasserstoff-, Iodwasserstoff-, phosphorige- und ähnlichen Säuren, ebenso wie die Salze, die aus nicht-toxischen organischen Säuren, wie aliphatischen Mono- und Dicarbonsäuren, Phenyl-substituierten Alkanoylsäuren, Hydroxyalkanoylsäuren, Alkandionylsäuren, aromatischen Säuren, aliphatischen und aromatischen Sulfonsäuren, etc. gebildet werden. Derartige Salze umfassen daher Sulfate, Pyrosulfate, Bisulfate, Sulfite, Bisulfite, Nitrate, Phosphate, Monohydrogenphosphate, Dihydrogenphosphate, Metaphosphate, Pyrophosphate, Chloride, Bromide, Iodide, Acetate, Propionate, Caprylate, Isobutyrate, Oxalate, Malonate, Succinate, Suberate, Sebacate, Fumarate, Maleate, Mandelate, Benzoate, Chlorbenzoate, Methylbenzoate, Dinitrobenzoate, Phthalate, Benzolsulfonate, Toluolsulfonate, Phenylacetate, Citrate, Lactate, Tartrate, Methansulfonate, u. ä. Ebenso mitumfaßt sind Salze von Aminosäuren, wie Arginate u. ä. sowie Gluconate und Galacturonate.

Eine Verbindung der Formel I ist eine, worin R Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cyclopropylmethyl, -C-OR², Benzyl oder Phenylethyl ist und R¹ Wasserstoff oder NR³R⁴, in welchem R³ Wasserstoff oder Alkyl und R⁴

-C-R² oder -C-OR², in welchen R² Alkyl oder Arylalkyl ist, bedeutet.

Eine andere bevorzugte Ausbildung ist eine Verbindung der Formel I, worin R Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Allyl,

n-Propyl, n-Butyl, Cyclopropylmethyl, -C-OR², Benzyl oder Phenylethyl bedeutet und R¹ Wasserstoff oder NR³R⁴, in welchem R³ Wasserstoff oder Alkyl und R⁴ -C-R² oder -C-OR², in welchen R² Alkyl oder Arylalkyl bedeutet, ist.

Eine weitere Ausbildung stellt eine Verbindung der Formel I dar, worin R Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Allyl, n-Propyl, n-Butyl, Cyclopropylmethyl, Benzyl oder Phenylethyl ist und R¹ Wasserstoff oder NR³R⁴, in welchem R³

Wasserstoff und R⁴ -C-R oder -C-OR², in welchen R² Alkyl oder Arylalkyl ist, bedeuten.

Folgende Verbindungen sind besonders nützlich:

- (±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
- (±) cis-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
- (±) trans-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
- (±) cis-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
- (±) trans-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
- (+) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
- (-) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
- (±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
- (+) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
- (-) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
- (±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-methylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
- (+) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-methylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
- (-) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-methylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
- (±) 6-Ethyl-4,5,5a,6,7,8-hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
- (+) 6-Ethyl-4,5,5a,6,7,8-hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
- (-) 6-Ethyl-4,5,5a,6,7,8-hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;

- (±) 6-Butyl-4,5,5a,6,7,8-hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 (+) 6-Butyl-4,5,5a,6,7,8-hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 (-) 6-Butyl-4,5,5a,6,7,8-hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 5 (±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(2-propenyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 (+) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(2-propenyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 (-) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(2-propenyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 (±) 6-(Cyclopropylmethyl)-4,5,5a,6,7,8-hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 (+) 6-(Cyclopropylmethyl)-4,5,5a,6,7,8-hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 10 (-) 6-(Cyclopropylmethyl)-4,5,5a,6,7,8-hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 (±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(2-phenylethyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 (+) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(2-phenylethyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 (-) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(2-phenylethyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 (±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(phenylmethyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 (+) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(phenylmethyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 15 (-) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(phenylmethyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 (±) N-(4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-methylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-2-methylpropanamid;
 (+) N-(4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-methylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-2-methylpropanamid;
 (-) N-(4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-methylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-2-methylpropanamid;
 (±) N-(4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)acetamid;
 20 (+) N-(4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)acetamid;
 (-) N-(4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)acetamid;
 (±) N-/4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(2-propenyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl/acetamid;
 (+) N-/4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(2-propenyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl/acetamid;
 (-) N-/4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(2-propenyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl/acetamid;
 25 (±) N-(4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-2-methylpropanamid;
 (+) N-(4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-2-methylpropanamid;
 (-) N-(4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-2-methylpropanamid;
 (±) trans-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydro-6-propylthiazolo[5,4-f]chinolin-2-amin;
 (±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[5,4-f]chinolin-2-amin;
 30 (+) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[5,4-f]chinolin-2-amin;
 (-) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[5,4-f]chinolin-2-amin;
 (±) trans-5,6,6a,7,8,9,10,10a-Octahydro-7-propylpyrido[2,3-h]chinazolin-2-amin;
 (±) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-methylpyrido[2,3-h]chinazolin-2-amin;
 (+) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-methylpyrido[2,3-h]chinazolin-2-amin;
 35 (-) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-methylpyrido[2,3-h]chinazolin-2-amin;
 (±) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-propylpyrido[2,3-h]chinazolin-2-amin;
 (+) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-propylpyrido[2,3-h]chinazolin-2-amin;
 (-) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-propylpyrido[2,3-h]chinazolin-2-amin;
 (±) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-(2-propenyl)-pyrido[2,3-h]chinazolin-2-amin;
 40 (+) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-(2-propenyl)-pyrido[2,3-h]chinazolin-2-amin;
 (-) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-(2-propenyl)-pyrido[2,3-h]chinazolin-2-amin;
 (±) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-propylpyrido[3,2-f]chinazolin-3-amin;
 (+) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-propylpyrido[3,2-f]chinazolin-3-amin;
 (-) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-propylpyrido[3,2-f]chinazolin-3-amin;
 45 (±) trans-5,6,6a,7,8,9,10,10a-Octahydro-7-propylpyrido[3,2-f]chinazolin-3-amin;
 (±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propyloxazolo[5,4-f]chinolin-2-amin;
 (+) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propyloxazolo[5,4-f]chinolin-2-amin;
 (-) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propyloxazolo[5,4-f]chinolin-2-amin;
 (±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propyloxazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 50 (+) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propyloxazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 (-) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propyloxazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 (±) trans-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydro-6-propyloxazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;
 (±) trans-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydro-6-propyloxazolo[5,4-f]chinolin-2-amin;
 (±) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-propyl-4H-thiazolo[4',5':3,4]cyclohepta[1,2-b]pyridin-2-amin;
 55 (±) 5,6,6a,7,8,9,10,10a-Octahydro-7-propyl-4H-thiazolo[4',5':3,4]cyclohepta[1,2-b]pyridin-2-amin,
 oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon.

Die Verbindungen der Formel I sind als dopaminergische Mittel verwendbar. Die durchgeführten Tests zeigen, daß Verbindungen der Formel I dopaminsynergistische Wirkung zeigen, die für den präsynaptischen Dopaminrezeptor selektiv sind (Autorezeptor). Daher wurden die Verbindungen der Formel I in bezug auf ihre Fähigkeit, die Bewegungsaktivität bei Mäusen entsprechend einem in Pharmacol. Biochem. Behav., 1978 (8) 97 beschriebenen Versuch zu hindern, in bezug auf ihre Fähigkeit der Haloperidolumbindung in einem Rezeptorbindungsversuch, der in Mol. Pharmacol. 1976 (12) 800 beschrieben ist, und in bezug auf ihre Fähigkeit, die Dopaminsynthese bei Ratten entsprechend den im Naumyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1976 (296) 5 beschriebenen Protokoll zu inhibieren, untersucht. Die oben beschriebenen Testmethoden sind hier in Form von Zitaten enthalten. Die Daten der folgenden Tabelle zeigen die selektive, präsynaptische Dopaminsynergismuswirkung von repräsentativen Beispielen der Formel I.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können nach zahlreichen Verfahren unter Verwendung von in der Literatur bekannten Syntheseschritten hergestellt werden.

So können beispielsweise die Verbindungen der Formel II nach dem folgenden Schema 1 hergestellt werden:

Tabelle

Biologische Wirksamkeit von Verbindungen der Formel I

Bei- spiel Nr.	Verbindung	Inhibierung der Bewegungs- aktivität bei Mäusen (ED ₅₀ , mg/kg, IP)	Prozent Inhibierung der Haloperidolum- bindung	Prozent Inhibierung der Dopamin- synthese
40	(±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin	11,6	77 at 5 x 10 ⁻⁶ M	44 at 10 mg/kg
5a	(±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-methylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin	2,6	62 at 5 x 10 ⁻⁶ M	92 at 10 mg/kg
5b	(±) 6-Ethyl-4,5,5a,6,7,8-Hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin	0,62	68 at 5 x 10 ⁻⁶ M	60 at 1 mg/kg
5	(±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin	5,5	43 at 1 x 10 ⁻⁶ M	53 at 5 mg/kg
5c	(±) 6-Butyl-4,5,5a,6,7,8-Hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin	14,7	70 at 1 x 10 ⁻⁵ M	18 at 10 mg/kg
5d	(±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(2-propenyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin	0,24	69 at 5 x 10 ⁻⁷ M	100 at 5 mg/kg
5e	(±) 6-Cyclopropylmethyl-4,5,5a,6,7,8-Hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin	12,0	62 at 1 x 10 ⁻⁶ M	
5f	(±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(2-phenylethyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin	31,3	67 at 5 x 10 ⁻⁶ M	
5g	(±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(phenylmethyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin	26,1	61 at 5 x 10 ⁻⁶ M	
15a	(±) N-4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl-acetamid	16,3	23 at 5 x 10 ⁻⁶ M	

Tabelle (Fortsetzung)

Biologische Wirksamkeit von Verbindungen der Formel I

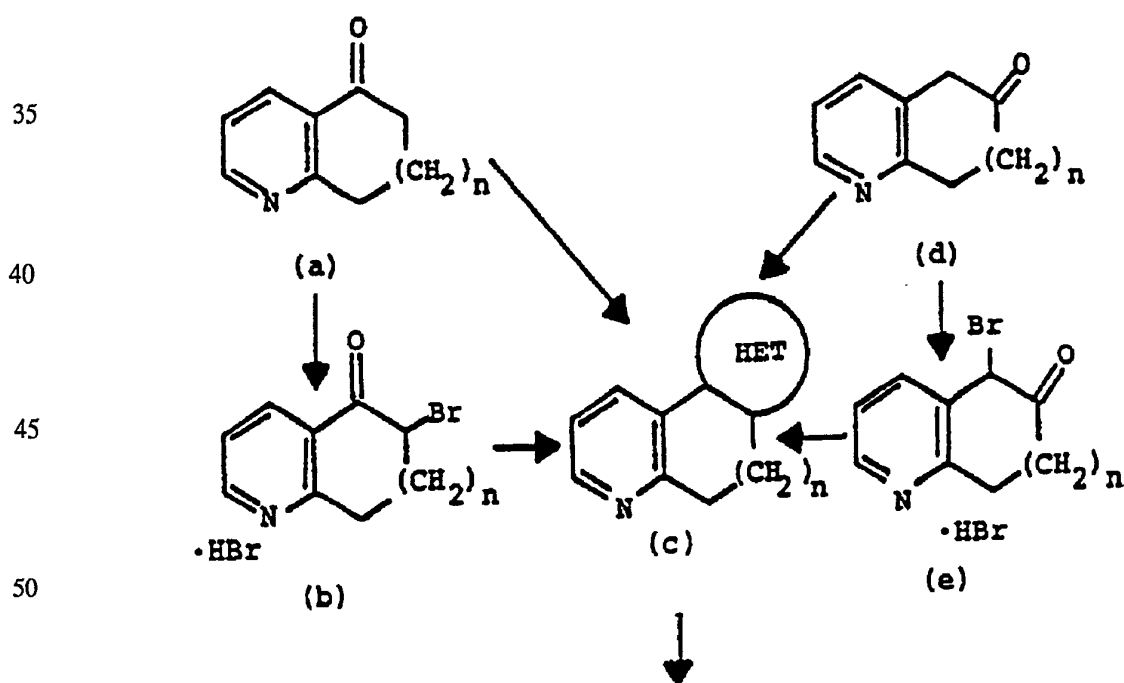
5

Bei- spiel Nr.	Verbindung	Inhibierung der Bewegungs- aktivität bei Mäusen (ED ₅₀ , mg/kg, IP)	Prozent Inhibierung der Haloperidolum- bindung	Prozent Inhibierung der Dopamin- synthese
15b	(±) N-[4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(2-propenyl)thiazolo- [4,5-f]chinolin-2-yl]acetamid	3,1	21 at 1×10^{-5} M	82 at 5 mg/kg
16	(+) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo- [4,5-f]chinolin-2-amin	2,5	76 at 5×10^{-6} M	100 at 3 mg/kg
17	(±) <u>trans</u> -4,5,5a,6,7,8,9a-Octahydro-6-propylthiazolo- [5,4-f]chinolin-2-amin	0,7	37 at 1×10^{-6} M	100 at 1 mg/kg

25

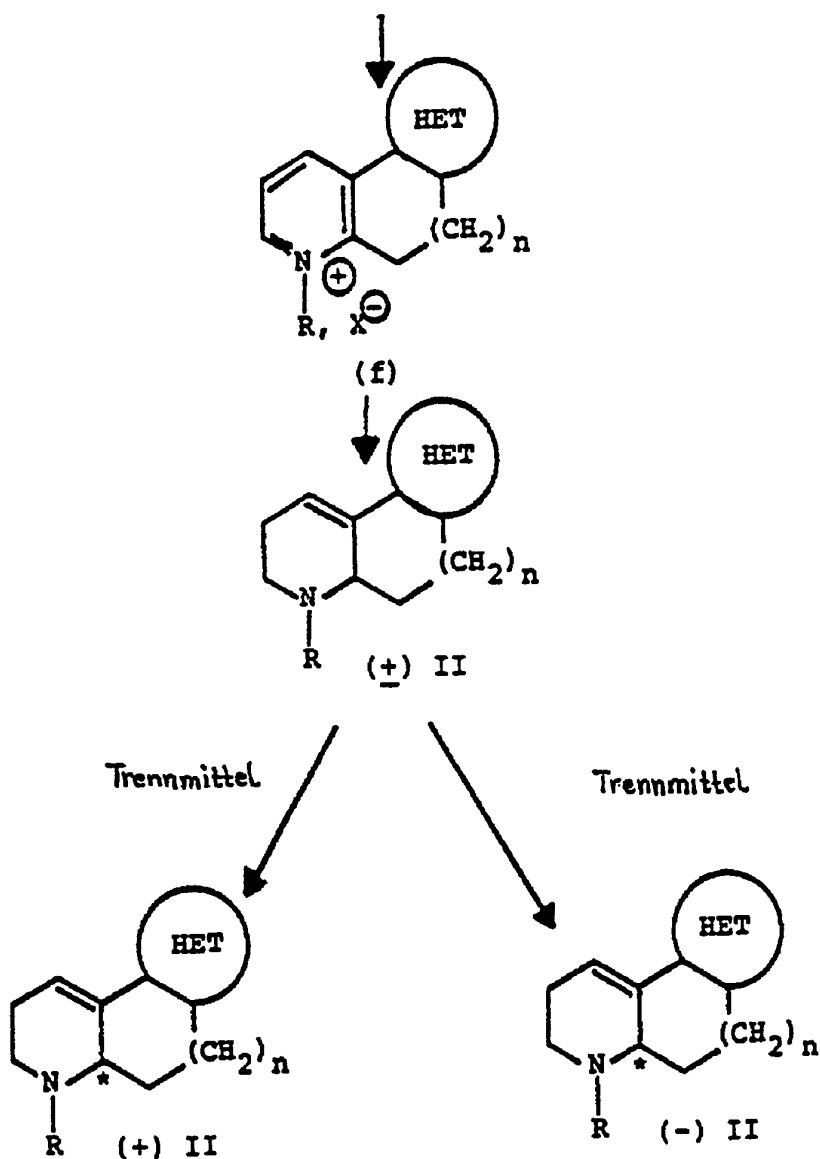
Schema 1

30



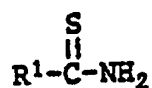
55

Schema 1 (Fortsetzung)

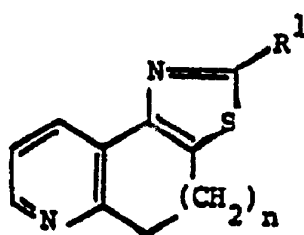


* bezeichnet ein asymmetrisches C-Atom

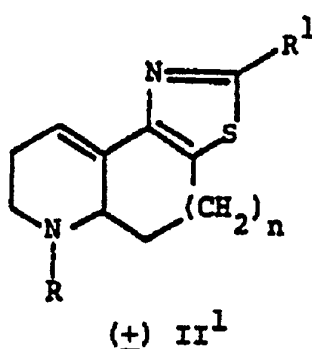
Verbindungen der Formel (a) in Schema 1 sind entweder bekannt oder können mit bekannten Verfahren hergestellt werden. Die Bromierung mit bekannten Verfahren führt an der der Carbonylgruppe benachbarten Methylengruppe zu einer Verbindung der Formel (b) als Hydrobromidsalz, wenn ein Überschuß von 48%-iger Bromwasserstoffsäure verwendet wird. Eine Verbindung der Formel (b) wird mit einer Verbindung der Formel



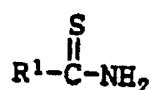
in welcher R^1 wie oben definiert ist, umgesetzt, um eine Verbindung der Formel



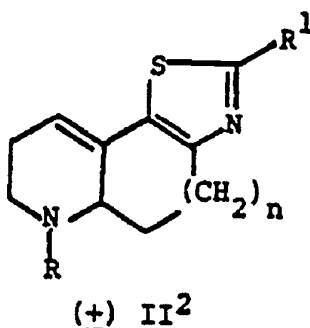
in welcher R^1 und n wie oben definiert sind, zu ergeben. Ein quarternäres Halogenidsalz wird dann durch Umsetzung des zuvor beschriebenen Zwischenproduktes mit $R-X$, in welchem R Alkyl, Alkenyl, Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl und X Halogenid, wie Chlor, Brom oder Iod, bedeutet, hergestellt. Das sich hierbei ergebende Salz wird mit einem komplexen Metallhydrid, wie Natriumborhydrid reduziert, um eine Verbindung der Formel $(\pm) II^1$



in welcher R Alkyl, Alkenyl, Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl ist, und R^1 und n wie oben definiert sind, zu ergeben. Die Verbindungen der Formel (d) in Schema 1 sind entweder bekannt oder können durch bekannte Verfahren hergestellt werden. Die Bromierung, die Reaktion mit einer Verbindung der Formel

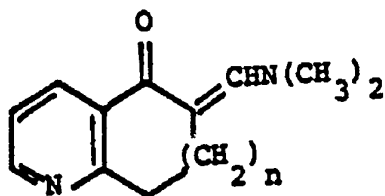


in welcher R^1 wie oben definiert ist, und anschließende Quarternisierung und Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid, das wie oben beschrieben ist, ergibt andere Thiazolderivate der Formel $(\pm) II^2$



worin R Alkyl, Alkenyl, Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl bedeutet, und R^1 und n wie zuvor definiert sind. Die Reaktion der Verbindung der Formel (a) in Schema 1 mit Tris(dimethylamino)methan ergibt eine Verbindung der Formel

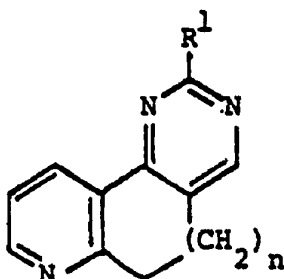
AT 395 855 B



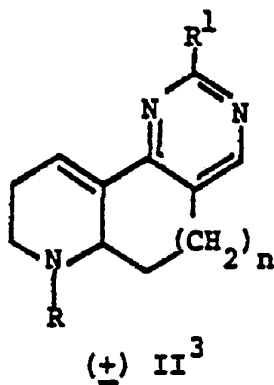
in welcher n wie oben definiert ist. Eine weitere Reaktion dieser Zwischenverbindung mit einem Amidin der Formel



in welchem R^1 wie oben definiert ist, ergibt eine Verbindung der Formel

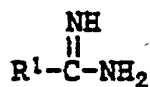


in welcher R^1 und n wie zuvor definiert sind. Die Quarternisierung der oben beschriebenen Zwischenverbindung und die Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid, die wie zuvor beschrieben, durchgeführt wird, ergibt Pyrimidinderivate der Formel $(\pm) II^3$

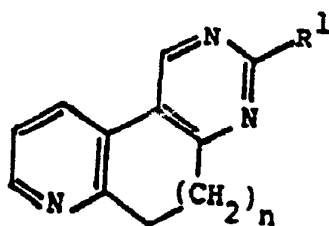


in welchen R Alkyl, Alkenyl, Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl ist, und R^1 und n wie zuvor definiert sind.

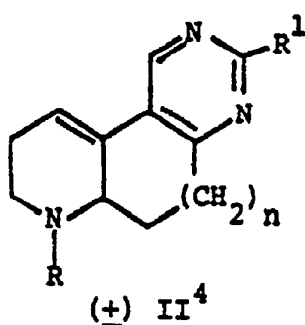
Die Reaktion einer Verbindung der Formel (d) aus Schema 1 mit Tris(dimethylamino)methan und anschließende Umsetzung mit einem Amidin der Formel



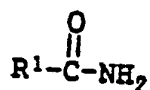
in welchem R^1 wie zuvor definiert ist, ergibt eine Verbindung der Formel



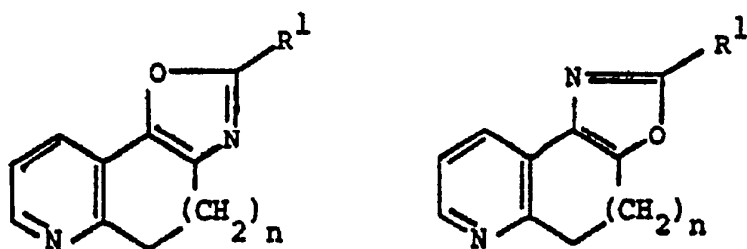
in welcher R^1 und n wie zuvor definiert sind. Die Quarternisierung dieser Zwischenverbindung und die Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid, das wie zuvor beschrieben ist, führt zu anderen Pyrimidinderivaten der Formel $(\pm) II^4$



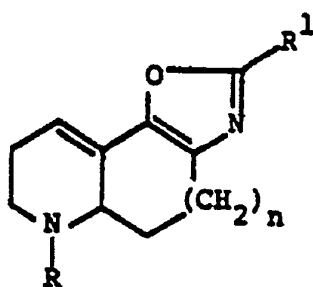
in welchen R Alkyl, Alkenyl, Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl bedeutet, und R^1 und n wie zuvor definiert sind.
Die Reaktion einer Verbindung der Formel (b) aus Schema 1 mit einer Verbindung der Formel



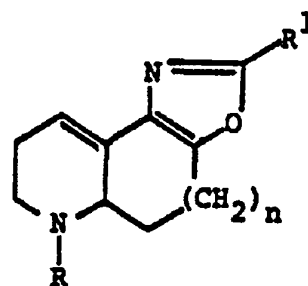
in welcher $R^1 NH_2$ oder NR^3R^4 ist, führt zu einer Mischung der Verbindungen der Formeln



in welchen $R^1 NH_2$ oder NR^3R^4 ist, und n , R^3 und R^4 wie zuvor definiert sind. Die chromatographische Trennung der oben gezeigten Mischung, die Quarternisierung und Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid von jeder dieser Verbindungen führt zu zwei Oxazoloderivaten der Formel $(\pm) II^5$ sowie der Formel $(\pm) II^6$



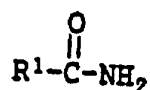
(±) II⁵



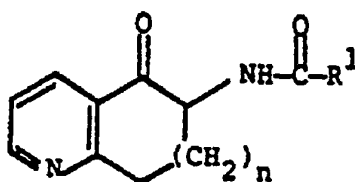
(±) II⁶

in welchen R Alkyl, Alkenyl, Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl bedeutet, und R¹ NH₂ oder NR³R⁴ ist, und n, R³ und R⁴ jeweils wie oben definiert sind.

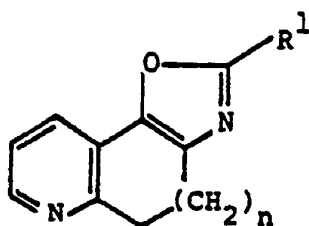
Die Umsetzung einer Verbindung der Formel (b) aus Schema 1 mit einer Verbindung der Formel



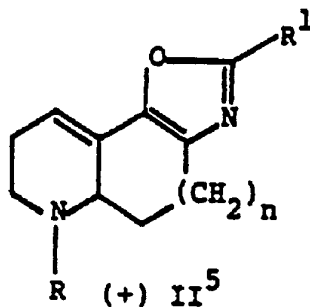
in welcher R¹ Wasserstoff oder Alkyl bedeutet, führt zu einer Verbindung der Formel



in welcher R¹ Wasserstoff oder Alkyl bedeutet und n wie oben definiert ist. Die darauffolgende Reaktion mit konzentrierter Schwefelsäure oder Phosphorpentachlorid führt zu einer Verbindung der Formel

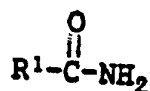


in welcher R¹ Wasserstoff oder Alkyl bedeutet und n wie zuvor definiert ist. Die Quarternisierung und Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid führt zu einer Verbindung der Formel (±) II⁵

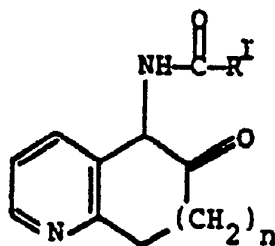


in welcher R Alkyl, Alkenyl, Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl bedeutet, und R^1 Wasserstoff oder Alkyl ist und n wie zuvor definiert ist.

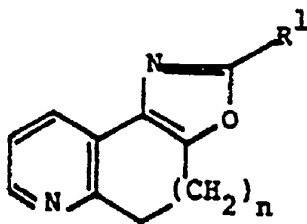
Die Reaktion einer Verbindung der Formel (e) aus Schema 1 mit einer Verbindung der Formel



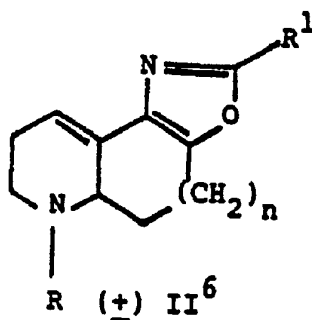
in welcher R^1 Wasserstoff oder Alkyl ist, führt zu einer Verbindung der Formel



in welcher R^1 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet, und n wie zuvor definiert ist. Die darauffolgende Reaktion mit konzentrierter Schwefelsäure oder Phosphorpentachlorid ergibt eine Verbindung der Formel



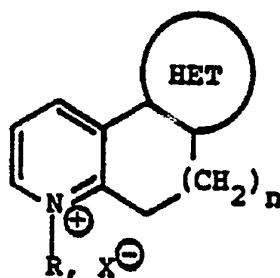
in welcher R^1 Wasserstoff oder Alkyl bedeutet, und n wie zuvor definiert ist. Die Quarternisierung und Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid führt zu einer Verbindung der Formel $(\pm) II^6$



in welcher R Alkyl, Alkenyl, Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl bedeutet, und R^1 Wasserstoff oder Alkyl ist, und n wie zuvor definiert ist.

Es versteht sich von selbst, daß, wenn nur ein Teil eines tautomeren Paares beschrieben ist, daß auch das andere Tautomer mitumfaßt ist.

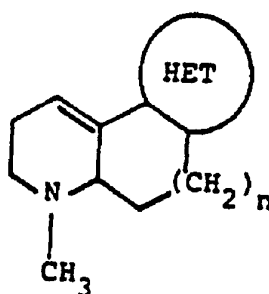
Dementsprechend umfaßt die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel $(\pm) II$, welches die Reduktion einer Verbindung der Formel



in welcher R Alkyl, Alkenyl, Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl bedeutet, X Chlor, Brom oder Iod ist, und HET und n wie zuvor definiert sind, mit einem komplexen Metallhydrid in einem inerten Lösungsmittel.

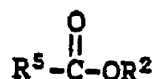
Die inerten Lösungsmittel, die bei diesem Reduktionsschritt verwendet werden, hängen von dem verwendeten Hydrid ab. Beispiele für derartige Lösungsmittel sind: Diethylether, Tetrahydrofuran, Diglym (Diethylenglykoldimethylether), Alkohole, wie Methanol und Mischungen von Alkoholen und Wasser, wie Methanol und Wasser.

Eine Verbindung der Formel ($\pm$) II, in welcher R Wasserstoff bedeutet und HET und n wie zuvor definiert sind, wird in konventioneller Weise durch Demethylierung einer Verbindung der Formel



in welcher HET und n wie zuvor definiert sind, beispielsweise mit Bromcyan und anschließender Hydrolyse mit einer Säure, wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, hergestellt.

Weiters kann eine Verbindung der Formel ($\pm$) II, in welcher R -C-OR², worin R², HET und n wie oben definiert sind, bedeutet, auf konventionelle Weise durch Kontaktieren der zuvor genannten Verbindung der Formel ($\pm$) II, in welcher R Wasserstoff bedeutet und HET und n wie zuvor definiert sind, mit einer Verbindung der Formel



worin R⁵ ein Halogen, wie Chlor oder Brom oder eine andere Abgangsgruppe bedeutet, und R² wie oben definiert ist, hergestellt werden.

Die Reaktion wird in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel, wie Acetonitril, Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, vorzugsweise jedoch Methylenchlorid, mit einer zugesetzten organischen Base, wie Triethylamin, durchgeführt.

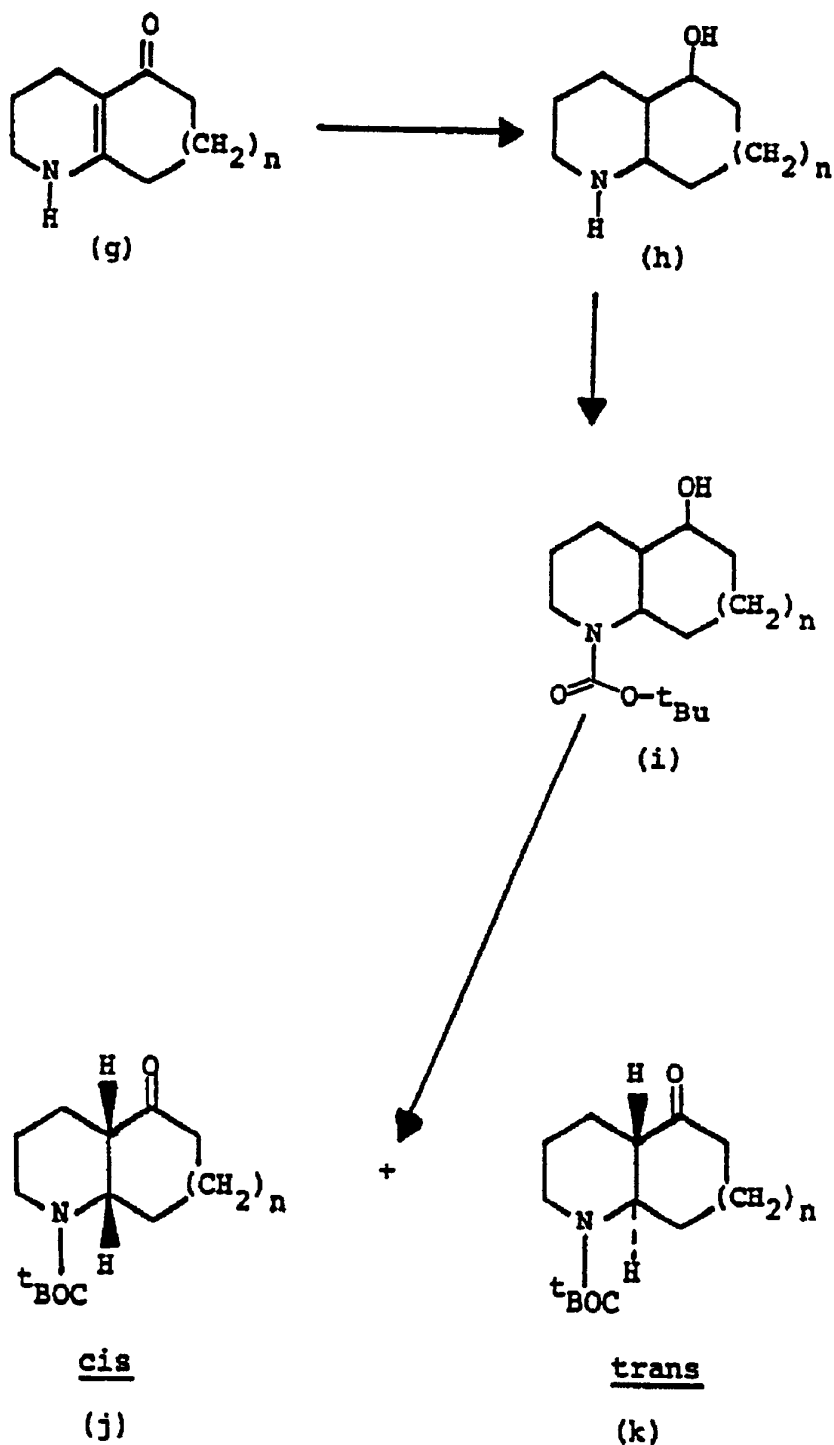
Verbindungen der Formeln R¹-C-NH₂; R¹-C-NH₂; R¹-C-NH₂; R³-C-X; R⁵-C-R² und R⁵-C-OR² sind bekannt oder können mit bekannten Verfahren hergestellt werden.

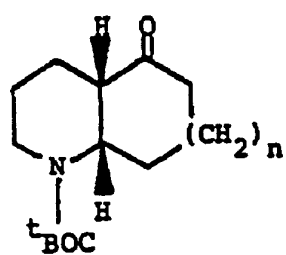
Eine Verbindung der Formel ($\pm$) II aus Schema 1 ist eine racemische Mischung. Das * in Schema 1 zeigt die Position des asymmetrischen Kohlenstoffatoms an. Dementsprechend kann nach einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung, eine Verbindung der Formel ($\pm$) II in ihre Enantiomere durch Verwendung von optisch aktiven Säuren getrennt werden. Wenn R¹NH₂ bedeutet, wird eine Verbindung ($\pm$) II erst in ihr Isobutyramidderivat

überführt. Das Isobutyramidderivat wird mit einer optisch aktiven Säure, wie beispielsweise (+) oder (-) 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diyl-hydrogenphosphat, (+) oder (-) Di-p-toluoylweinsäure, u. ä. umgesetzt. Die Trennung der diastereomeren Salze durch Kristallisation und anschließende Neutralisation und Hydrolyse der Amidgruppe führt zu dem optisch aktiven Enantiomer (+) II oder (-) II.

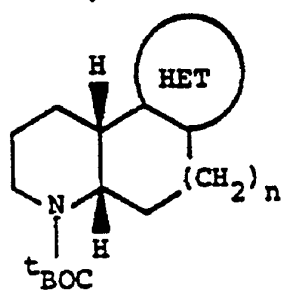
Die Verbindungen der Formeln III und IV werden nach Schema 2 hergestellt:

Schema 2

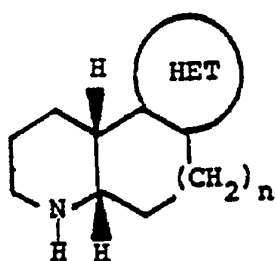




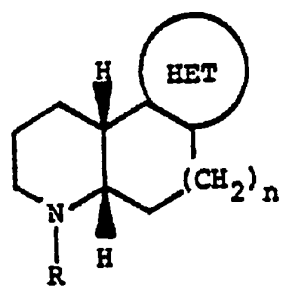
(j)



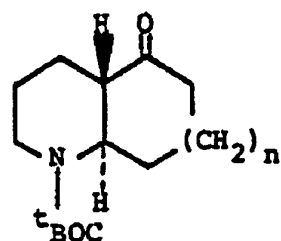
(l)



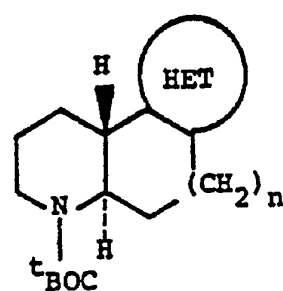
III



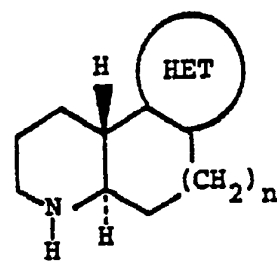
III



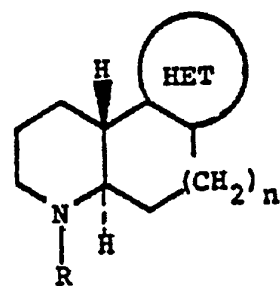
(k)



(m)



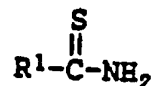
IV



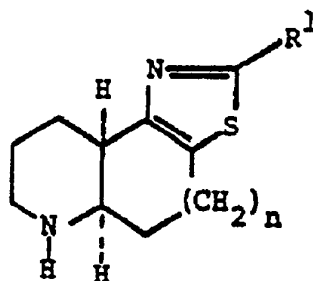
IV

Verbindungen der Formel (h) aus Schema 2 sind entweder bekannt oder können durch bekannte Verfahren, ausgehend von Verbindungen der Formel (g) hergestellt werden. Eine Verbindung der Formel (h) wird mit einer tert-Butoxycarbonylgruppe geschützt, die als t-BOC bezeichnet ist, in eine Verbindung der Formel (i) überführt. Die Oxidation einer Verbindung der Formel (i) mit beispielsweise Pyridindichromat führt zu einer Mischung von cis- und trans-Verbindungen der Formeln (j) und (k). Diese Isomere werden mit chromatographischen Verfahren getrennt und dann jeweils durch die gleiche Aufeinanderfolge von Schritten zu den gewünschten Produkten III und IV umgesetzt. Die aufeinanderfolgenden Schritte gleichen den Verfahren, die zuvor für die Herstellung der Thiazol-, Pyrimidin- und Oxazol-kondensierten Ringsysteme in der Synthese der Verbindungen der Formel II beschrieben wurden.

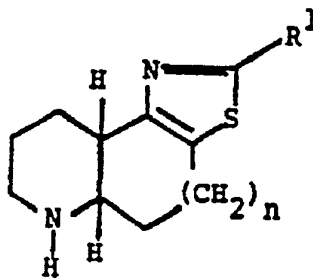
Dementsprechend führt die Bromierung in der α (benachbarten)-Stellung zur Carbonylgruppe in einer Verbindung der Formel (k) und anschließende Reaktion mit einer Verbindung der Formel



in welcher R^1 wie oben definiert ist, und die darauffolgende Abtrennung der tert-Butoxycarbonylschutzgruppe (t-BOC) mit konventionellen Methoden, wie beispielsweise saure Hydrolyse, zu einer Verbindung der Formel IV¹ (trans)

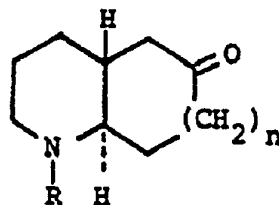
IV¹

in welcher R^1 und n wie zuvor definiert sind.
Eine Verbindung der Formel III¹ (cis)

III¹

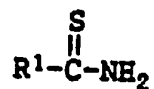
in welcher R^1 und n wie zuvor definiert sind, wird aus einer Verbindung der Formel (j) in Schema 2 unter Einhaltung des selben Herstellungsverfahrens, das bei der Herstellung der Verbindung der Formel IV¹ (trans) angewandt wurde, hergestellt.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel (o)

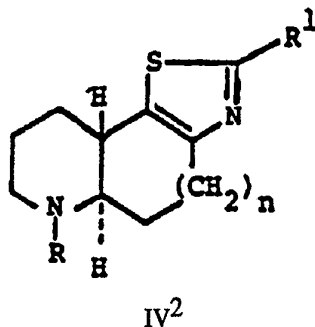


(o)

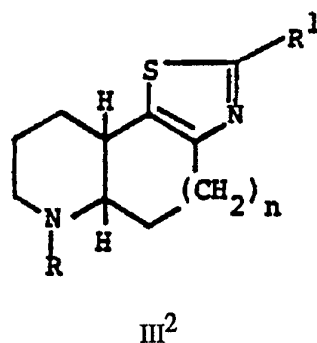
in welcher R und n wie zuvor definiert sind, mit einer Verbindung der Formel



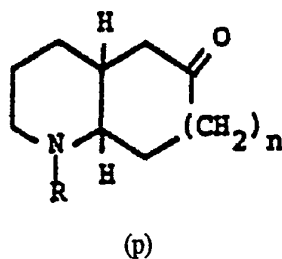
in welcher R^1 wie zuvor definiert ist, und Iod führt zu einer Verbindung der Formel IV² (trans)



in welcher R, R^1 und n wie zuvor definiert sind.
Eine Verbindung der Formel III² (cis)



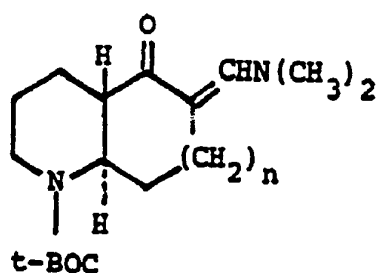
in welcher R, R^1 und n wie zuvor definiert sind, wird aus dem cis-Keton der Formel (p)



in welchem R und n wie zuvor definiert sind, unter Einhaltung des selben Reaktionsverfahrens, das zur Herstellung der Verbindung der Formel IV² (trans) angewandt wurde, hergestellt.

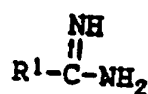
Verbindungen der Formeln (o) oder (p) sind entweder bekannt oder können durch bekannte Verfahren hergestellt werden.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel (k) aus Schema 2 mit Tris(dimethylamino)methan führt zu einer Verbindung der Formel

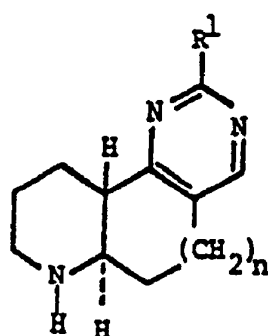


in welcher n wie zuvor definiert ist.

Die Reaktion des zuvor gezeigten Zwischenproduktes mit einem Amidin der Formel

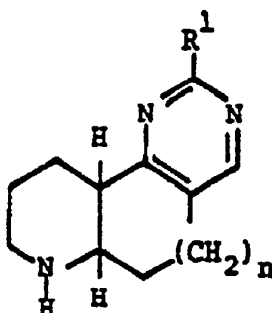


20 in welchem R^1 wie zuvor definiert ist, gefolgt von der Abtrennung der t-BOC-Gruppe mit einer Säure, führt zu einer Verbindung der Formel IV³ (trans)

IV³

35 in welcher R^1 und n wie zuvor definiert sind.

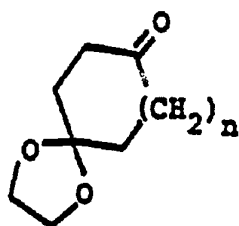
Eine Verbindung der Formel III³ (cis)

III³

50 in welcher R^1 und n wie zuvor definiert sind, wird aus einer Verbindung der Formel (j) aus Schema 2 unter Anwendung des selben Verfahrens, das zur Herstellung der Verbindung der Formel IV³ (trans) angewandt wurde, hergestellt.

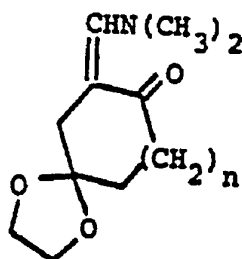
55

Die Reaktion einer Verbindung der Formel (q)



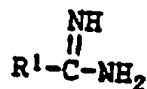
(q)

in welcher n wie zuvor definiert ist, mit Tris(dimethylamino)methan, führt zu einer Verbindung der Formel

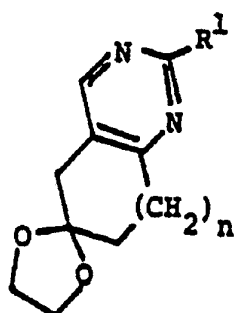


in welcher n wie zuvor definiert ist.

Die Reaktion dieses Zwischenproduktes mit einem Amidin der Formel

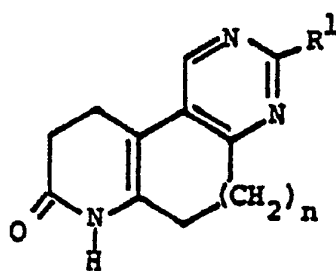


in welchem R¹ wie zuvor definiert ist, führt zu einer Verbindung der Formel



in welcher R¹ und n wie zuvor definiert sind.

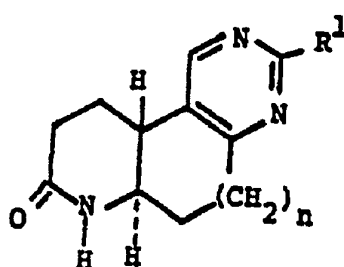
Die Abtrennung der Carbonylschutzgruppe von dieser Zwischenverbindung mit einer Säure, wie beispielsweise Trifluoressigsäure und anschließende Umsetzung mit Acrylamid führt zu einer Verbindung der Formel (r)



(r)

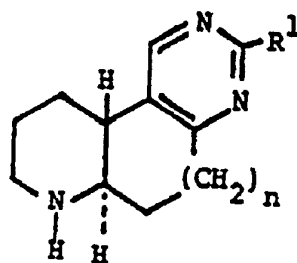
in welcher R^1 und n wie zuvor definiert sind.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel (r) mit Triethylsilan und Trifluoressigsäure ergibt eine Verbindung der Formel (s) (trans)

(s) (trans)

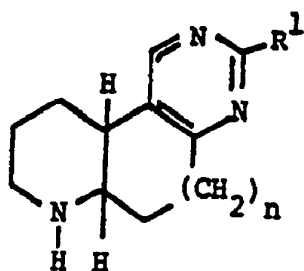
in welcher R^1 und n wie zuvor definiert sind.

Die Reaktion einer Verbindung der Formel (s) mit Diboran in Tetrahydrofuran ergibt eine Verbindung der Formel IV⁴ (trans)

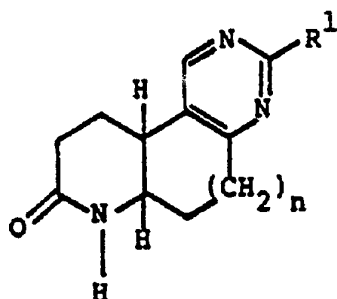
IV⁴

in welcher R^1 und n wie zuvor definiert sind.

Eine Verbindung der Formel III⁴ (cis)

III⁴

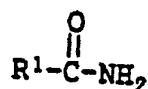
in welcher R^1 und n wie zuvor definiert sind, wird durch Umwandlung einer Verbindung der Formel (r) in eine Verbindung der Formel (s) cis

(s) (cis)

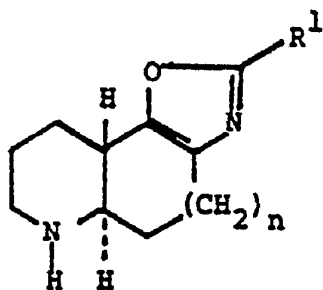
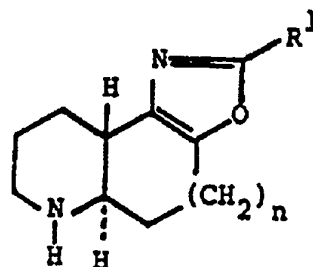
in welcher R^1 und n wie zuvor definiert sind, und anschließend mit dem selben Verfahren, das für die Herstellung einer Verbindung der Formel IV⁴ (trans) beschrieben wurde, hergestellt.

Verbindungen der Formel (q) sind entweder bekannt oder können durch bekannte Verfahren hergestellt werden.

Die Bromierung der α (benachbarten)-Stellung zu der Carbonylgruppe in einer Verbindung der Formel (k) aus Schema 2, die wie oben beschrieben durchgeführt wird, und anschließende Reaktion mit einer Verbindung der Formel

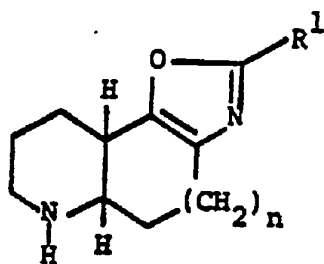
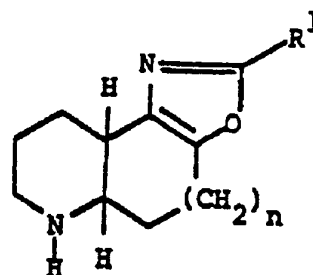


in welcher R^1 wie zuvor definiert ist, und anschließendes Abtrennen der t-BOC-Gruppe, ergibt eine Mischung von Verbindungen der Formeln IV⁵ (trans) und IV⁶ (trans)

IV⁵IV⁶

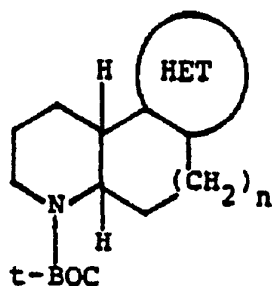
in welchen R^1 und n wie zuvor definiert sind. Die Mischung der Verbindungen der Formeln IV⁵ (trans) und IV⁶ (trans) wird mit chromatographischen Methoden getrennt.

Eine Mischung der Verbindungen der Formeln III⁵ (cis) und III⁶ (cis)

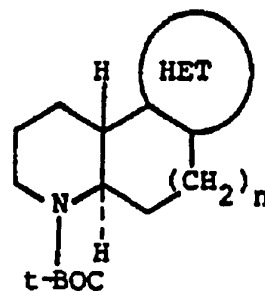
III⁵III⁶

in welchen R^1 und n wie zuvor definiert sind, wird aus einer Verbindung der Formel (j) aus Schema 2 unter Anwendung des selben Verfahrens, das für die Herstellung der Verbindungen der Formeln IV⁵ (trans) und IV¹⁶ (trans) beschrieben wurde, hergestellt. Die Einzelverbindungen werden dann mit chromatographischen Verfahren abgetrennt.

Die vorliegende Erfindung stellt weiters ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel III (cis) oder eine Verbindung der Formel IV (trans) zur Verfügung, welches auch das Abspalten der t-BOC-Schutzgruppe mit einer Säure von einer Verbindung der Formel (l) (cis) oder der Formel (m) (trans)



(l)

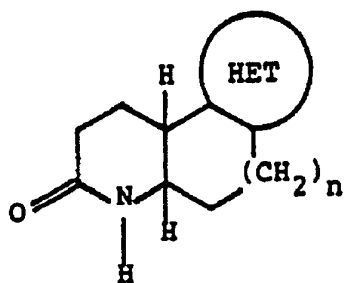


(m)

in welchen HET und n wie zuvor definiert sind, umfaßt.

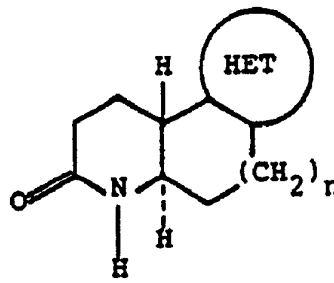
Für die Abspaltung der t-BOC-Gruppe werden Säuren, wie beispielsweise Trifluoressigsäure, Chlorwasserstoffsäure, u. ä. in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels oder Lösungsmitteln, wie beispielsweise Dichlormethan, Chloroform, Diethylether, u. ä., vorzugsweise jedoch Trifluoressigsäure in Chloroform, verwendet.

Alternativ kann eine Verbindung der Formel III (cis) oder eine Verbindung der Formel IV (trans) durch Reduzieren einer Verbindung der Formel (t) (cis) oder der Formel (u) (trans)



(t)

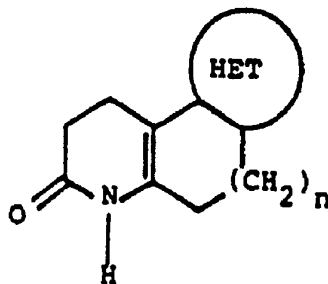
oder



(u)

in welchen HET und n wie zuvor definiert sind, mit einem Reduktionsmittel, wie beispielsweise einem komplexen Metallhydrid, hergestellt werden.

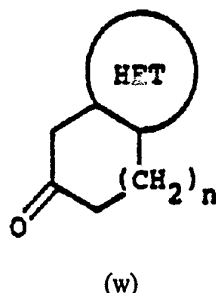
Verbindungen der Formel (t) und der Formel (u) können aus dem selben Zwischenprodukt der Formel (v)



(v)

hergestellt werden.

Eine Verbindung der Formel (v) kann aus einer Verbindung der Formel (w)

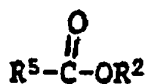


hergestellt werden. Daher führt die Bildung des Enamins einer Verbindung der Formel (w) durch Reaktion mit einem sekundären, aliphatischen Amin, wie beispielsweise Pyrrolidin, in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Toluol oder Benzol, in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure, wie beispielsweise para-Toluolsulfonsäure, und anschließende Reaktion des Enamins mit Acrylamid in Abwesenheit eines Lösungsmittels oder in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise N,N-Dimethylformamid, bei einer Temperatur von etwa 100 °C, zu einer Verbindung der Formel (v). Die katalytische Hydrierung einer Verbindung der Formel (v) ergibt eine Verbindung der Formel (t) (cis), wohingegen die Reduktion einer Verbindung der Formel (v) mit einem Reduktionsmittel, wie Triethylsilan in Trifluoressigsäure, eine Verbindung der Formel (u) (trans) ergibt. Verbindungen der Formel (w) werden durch bekannte Verfahren hergestellt.

Um Verbindungen der Formel III oder IV, in welchen R etwas anderes außer Wasserstoff bedeutet, zu synthetisieren, wird die Alkylierung der unsubstituierten Verbindung (R=H) durch konventionelle Mittel mit dem geeigneten Halogenid R-X, worin R Alkyl, Alkenyl, Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl bedeutet, und X Chlor, Brom oder Iod ist, durchgeführt, wobei die gewünschten Produkte entstehen.

Die bei dem Alkylierungsschritt verwendete Base ist vorzugsweise ein Alkalihydroxid, wie beispielsweise Kalium- oder Natriumhydroxid. Die Alkylierung wird vorzugsweise bei erhöhten Temperaturen, wie dem Siedepunkt des Lösungsmittels, welches vorzugsweise ein Alkohol, wie Methanol oder Ethanol ist, durchgeführt.

Um Verbindungen der Formeln III oder IV, worin R -C(=O)-OR² bedeutet, herzustellen, wird die Acylierung der unsubstituierten Verbindung (R=H) durch konventionelle Schritte mit Verbindungen der Formel



in welchen R⁵ ein Halogen wie Chlor oder Brom oder eine andere Abgangsgruppe ist, und R² wie oben definiert ist, durchgeführt und das gewünschte Produkt erhalten.

Eine Verbindung der Formel III (cis) oder der Formel IV (trans) liegt als racemische Mischung vor. Nach einem anderen Aspekt der vorliegenden Erfindung kann eine Verbindung der Formel III (cis) oder der Formel IV (trans) in ihre Enantiomere durch Verwendung einer optisch aktiven Säure, wie dies zuvor für eine Verbindung der Formel II beschrieben wurde, getrennt werden.

Verbindungen der Formel I, die wie oben beschrieben hergestellt werden, können, falls dies gewünscht wird, in pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze mit bekannten Verfahren, wobei die freien Basen mit den gewünschten, aus der oben definierten Gruppe ausgewählten Säuren behandelt werden, überführt werden.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können hergestellt und in einem weiten Bereich von oralen und parenteralen Dosierungsformen verabreicht werden. Es ist für einen Fachmann selbstverständlich, daß die folgenden Dosierungsformen als wirksamen Bestandteil entweder eine Verbindung der Formel I oder ein entsprechendes pharmazeutisch verträgliches Salz einer Verbindung der Formel I, oder eine Mischung derartiger Verbindungen und/oder Salze enthalten können.

Zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen aus im Rahmen der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen können die inerten pharmazeutisch verträglichen Träger entweder fest oder flüssig sein. Feste

Zubereitungen umfassen Pulver, Tabletten, dispergierbare Granulate, Kapseln, Gelatinekapseln und Suppositorien. Als fester Träger kann eine oder mehrere Substanzen dienen, welche auch als Verdünnungsmittel, Geschmacks-
mittel, Lösungsmittel, Gleitmittel, Suspendierungsmittel, Bindemittel oder Tablettendesintegrationsmittel wirken
können, oder sie können auch Verkapselungsmaterialien sein. In Pulvern ist der Träger ein fein verteilter Feststoff,
welcher in Mischung mit dem fein verteilten Wirkstoff vorliegt. In der Tablette ist der Wirkstoff mit einem Träger,
der die notwendigen Bindungseigenschaften besitzt, in geeignetem Verhältnis vermischt und zur gewünschten Größe
und Form verpreßt. Die Pulver und Tabletten enthalten vorzugsweise von 5 bis 10 bis etwa 70 % des Wirkstoffes.
Geeignete feste Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker, Lactose, Pectin, Dextrin,
Stärke, Gelatine, Tragakanth, Methylzellulose, Natriumcarboxymethylzellulose, ein niedrig schmelzendes Wachs,
Kakaobutter, u. ä. Der Term „Zubereitung“ ist so gewählt, daß auch Zubereitungen des Wirkstoffes mit
Verkapselungsmaterialien als Träger unter Zurverfügungstellung einer Kapsel, in welcher der Wirkstoff (mit oder
ohne andere Träger) durch den Träger umgeben ist und so mit diesem zusammenwirkt, umfaßt werden. In analoger
Weise sind auch Gelatinekapseln mitumfaßt. Tabletten, Pulver, Gelatinekapseln und Kapseln können als feste
Dosierungen, die für die orale Verabreichung geeignet sind, verwendet werden.

Flüssige Zubereitungen umfassen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen. Als Beispiel können Wasser oder
Wasser/Propylenglykollösungen für parenterale Injektion angeführt werden. Flüssige Zubereitungen können auch
als Lösungen in wäßrigem Polyethylenglykol zubereitet sein. Wäßrige Lösungen, die für die orale Verwendung
geeignet sind, können durch Auflösen des Wirkstoffes in Wasser unter Zusatz von geeigneten Färbemitteln,
Geschmacksmitteln, Stabilisierungsmitteln und Verdickungsmitteln hergestellt werden. Wäßrige Suspensionen, die
für die orale Anwendung geeignet sind, können durch Dispergieren des fein verteilten Wirkstoffes in Wasser mit
viskosen Materialien, wie natürlichem oder synthetischem Gummi, Harzen, Methylzellulose,
Natriumcarboxymethylzellulose u. a. bekannten Suspendierungsmitteln hergestellt werden.

Vorzugsweise liegt die pharmazeutische Zubereitung in einer Einheitsdosierungsform vor. In einer derartigen
Form ist die Zubereitung in Einheitsdosen unterteilt, die geeignete Mengen des Wirkstoffes enthalten. Die
Einheitsdosierungsform kann eine abgepackte Zubereitung sein, wobei die Verpackung bestimmte Mengen der
Zubereitung, beispielsweise verpackte Tabletten, Kapseln und Pulver in Phiolen oder Ampullen enthält. Die
Einheitsdosierungsform kann auch eine Kapsel, eine Gelatinekapsel oder die Tablette selbst sein, oder sie kann eine
geeignete Zahl von jeglichen, derartigen, abgepackten Formen enthalten.

Die Menge des Wirkstoffes in einer Einheitsdosierung der Zubereitung kann variiert werden oder im Bereich von
1 mg bis 100 mg je nach spezifischer Anwendung und der Wirksamkeit des Wirkstoffes angepaßt werden.

In der therapeutischen Anwendung als Antipsychotikum werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung
in der pharmazeutischen Anwendung in Anfangsdosierungen von etwa 0,1 mg bis etwa 10 mg/kg/Tag verabreicht.
Eine Tagesdosis im Bereich von 1,0 mg bis etwa 10 mg/kg ist bevorzugt.

Die Dosierungen können jedoch in Abhängigkeit von den Anforderungen des Patienten, der Schwere der zu
behandelnden Erkrankung und der angewandten Verbindung variiert werden. Die Bestimmung der geeigneten
Dosierung für eine spezifische Situation bleibt dem Fachmann überlassen. Im allgemeinen wird die Behandlung mit
geringeren Dosen, die unter der optimalen Dosis der Verbindung liegen, begonnen. Danach wird die Dosierung in
kleinen Schritten gesteigert, bis der optimale Effekt unter den gegebenen Umständen erreicht wird. Der Einfachheit
halber kann die Tagesdosierung geteilt werden und in Portionen über den Tag verteilt verabreicht werden.

Die folgenden nicht-limitierenden Beispiele sollen die bevorzugten Methoden der Herstellung der Verbindungen
nach der vorliegenden Erfindung erläutern.

Beispiel 1:

7,8-Dihydro-5(6H)-chinolinon

Es wurde das Verfahren von Rimek und Zymalkowski (Arch. Pharm. 294, 759-765 (1961)) angewandt. Über
einen Zeitraum von 1 h werden 40,9 g (0,757 M) frisch destillierter Propionaldehyd tropfenweise zu einer Lösung
von 42,1 g (0,379 M) 3-Amino-2-cyclohexanon in 1,5 l N,N-Dimethylformamid (DMF) zugegeben. Die Lösung
wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das DMF wurde bei vermindertem Druck abgezogen. Die Vakuum-
destillation (bei 60 bis 65 °C bei 0,025 bis 0,050 mm Hg) des entstandenen schwarzen Teers ergab 30,2 g (54,2 %)
7,8-Dihydro-5(6H)-chinolinon als farblose Flüssigkeit.

Beispiel 2:

6-Brom-7,8-dihydro-5(6H)-chinolinon-Hydrobromid

Zu einer warmen Lösung von 5,00 g (33,52 mM) 7,8-Dihydro-5(6H)-chinolinon, das in Beispiel 1 hergestellt
wurde, in 25 ml 48%-iger Bromwasserstoffsäure wurden tropfenweise 6,0 g (37,54 mM) Brom zugesetzt. Die Lösung

wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann zu einem gelb-weißen Feststoff konzentriert. Die Rekristallisation aus absolutem Ethanol ergab 9,20 g (88,5 %) 6-Brom-7,8-dihydro-5(6H)-chinolinon.Hydrobromid als weißen Feststoff.

Fp = 187 bis 189 °C (Zers.).

Beispiel 3:

4,5-Dihydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin

Eine Lösung von 12,6 g (41,04 mM) 6-Brom-7,8-dihydro-5(6H)-chinolinon.Hydrobromid, das in Beispiel 2 erhalten wurde, und 3,44 g (45,19 mM) Thioharnstoff in 100 ml destilliertem Wasser wurden 30 min unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde abgekühlt und nach Basischmachen mit 5%-igem Ammoniumhydroxid wurde ein Feststoff gebildet. Die Mischung wurde abgekühlt und filtriert. Die Lösung wurde mit eiskaltem Wasser gewaschen und aus Acetonitril rekristallisiert, um 5,29 g (63,4 %) der Titelverbindung als orange-braunen Feststoff, Fp = 210 bis 260 °C (Zers.) zu ergeben. Die Elementaranalyse und die spektrometrischen Daten stimmen mit der Struktur überein.

Beispiel 4:

2-Amino-4,5-dihydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinoliniodid

Zu einer unter Rückfluß kochenden Lösung aus 2,00 g (9,84 mM) 4,5-Dihydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin, das in Beispiel 3 erhalten wurde, in 200 ml Acetonitril wurden 10 ml (102,54 mM) 1-Iodpropan zugesetzt. Die Lösung wurde 12 h unter Rückfluß gekocht, wobei sich ein Niederschlag bildete und die Farbe sich auf leuchtend-gelb änderte. Es wurde weiters 1-Iodpropan (10 ml) zugesetzt und die Mischung weitere 12 h unter Rückfluß gekocht. Die Mischung wurde heiß filtriert, der leuchtend-gelbe Feststoff wurde mit Acetonitril gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 2,65 g (72,2 %) der Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 5:

(±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin

Eine eiskalte Suspension von 2,55 g (6,83 mM) 2-Amino-4,5-dihydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinoliniodid, das in Beispiel 4 erhalten wurde, in 100 ml einer Mischung aus Methanol und Wasser (1:1) wurde mit 2,6 g (67,41 mM) Natriumborhydrid in kleinen Portionen über einen Zeitraum von 30 min versetzt. Die Suspension wurde bei 0 °C 3 h gerührt und dann bei Raumtemperatur über Nacht. Die Suspension wurde abgekühlt, mit 6N Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 gebracht, im Vakuum konzentriert, um das Methanol abzutrennen und der Rückstand wurde zwischen 5%-igem Ammoniumhydroxid und Methylenchlorid getrennt. Die organische Schichte wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und zu einem braunen Feststoff konzentriert. Mitteldruckchromatographie (Silikagel, 2 % Ammoniumhydroxid, 98 % Ethylacetat) des rohen Feststoffes ergab 0,60 g (35,3 %) der Titelverbindung als einen leichten, dunkelgelben Feststoff. Fp = 146 bis 149 °C.

Das Dihydrochloridsalz, Fp = 269 bis 270 °C, wurde ebenfalls hergestellt.

In einem zu Beispiel 5 analogen Verfahren unter Verwendung der geeigneten Ausgangsmaterialien wurden die entsprechenden Verbindungen der Formel I hergestellt:

Beispiel 5a:

(±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-methylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;

Fp = 193 bis 195 °C.

Beispiel 5b:

(±) 6-Ethyl-4,5,5a,6,7,8-hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin;

Fp = 142 bis 145 °C.

Beispiel 5c:

(±) 6-Butyl-4,5,5a,6,7,8-hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin.Dihydrochlorid.Halbbhydrat;

Fp = 263 bis 265 °C

Beispiel 5d:

(±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(2-propenyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin.Dihydrochlorid;

Fp = 265 bis 267 °C.

Beispiel 5e:

(±) 6-(Cyclopropylmethyl)-4,5,5a,6,7,8-hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin.Dihydrochlorid:
Fp = 253 bis 259 °C.

5

Beispiel 5f:

(±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(2-phenylethyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin: Fp = 182 bis 183 °C.

Beispiel 5g:

10

(±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(phenylmethyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin.Dihydrochlorid.Hydrat:
Fp = 263 bis 265 °C.

Beispiel 6:Decahydro-5-chinolinol

15

Es wurde das Verfahren von Grob et al. (Helv. Chim. Acta, **48**, 799-808, (1965)) angewandt. Eine Lösung von 66,70 g (0,441 M) 2,3,4,6,7,8-Hexahydro-5(1H)-chinolinon in 250 ml Eisessig, welcher 2 g PtO₂ enthielt, wurde bei 450 psi und 50 °C 75 h hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug nur 57,2 % der theoretisch errechneten. Die Probe wurde gefiltert, konzentriert (um den größten Teil der Essigsäure abzutrennen), auf 0 °C abgekühlt, mit 6N Natriumhydroxid auf einen pH von 12 gebracht und 3-mal mit 500 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert, um 24,80 g (36,2 %) Decahydro-5-chinolinol zu ergeben, welches aus einer Isomerenmischung aus drei Komponenten, die durch Gaschromatographie (GC) bestimmt wurden, besteht und in Form eines hellbraunen, öligen Feststoffes vorliegt. Diese Mischung wurde in dem folgenden Schritt ohne weitere Reinigung verwendet.

20

Beispiel 7:

25

Octahydro-5-hydroxy-1(2H)-chinolincarbonsäure,1,1-dimethylethylester

Zu einer Lösung von 24,80 g (0,160 M) des Aminalkohols, der in Beispiel 6 erhalten wurde, in 1 l einer Mischung von Tetrahydrofuran (THF) und Wasser (1:1) wurden 1,2 Äquivalente 6N Natronlauge, 32 ml (0,192 M) zugegeben und anschließend tropfenweise 1,2 Äquivalente, 41,8 g (0,192 M) Di-t-butyldicarbonat in 250 ml THF zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur unter Stickstoff 12 h gerührt und dann mit vier 500 ml-Portionen Diethylether extrahiert. Die vereinigten Diethyletherextrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert, um 82,83 g eines gelben, viskosen Öls zu ergeben. Mitteldruckchromatographie (Silikagel, 20 % Ethylacetat, 80 % *iso*-Octan) des rohen Öls ergab 39,14 g (96 %) Octahydro-5-hydroxy-1(2H)-chinolincarbonsäure,1,1-dimethylethylester als eine farblose Flüssigkeit.

30

Beispiel 8:

35

cis und trans-Octahydro-5-oxo-1(2H)-chinolincarbonsäure,1,1-dimethylethylester

Eine Suspension von 39,14 g (0,153 M) des in Beispiel 7 erhaltenen Alkohols und 346,0 g (0,920 M) Pyridindichromat in 1,5 l Methylenchlorid wurden mechanisch bei Raumtemperatur unter Stickstoff 72 h gerührt. Die Suspension wurde durch eine Celiteschicht filtriert, konzentriert und in 250 ml Diethylether suspendiert und erneut durch eine Celiteschicht filtriert. Das Filtrat wurde zu 34,81 g eines braunen Öls konzentriert. Mitteldruckchromatographie (Silikagel, 20 % Ethylacetat, 80 % *iso*-Octan) ergab 14,38 g (37 %) *trans*-Octahydro-5-oxo-1(2H)-chinolincarbonsäure,1,1-dimethylethylester (R_f = 0,43, Silikagel, 50 % Ethylacetat, 50 % *iso*-Octan) als einen niedrig schmelzenden, weißen Feststoff und 12,16 g (31,1 %) *cis*-Octahydro-5-oxo-1(2H)-chinolincarbonsäure,1,1-dimethylethylester (R_f = 0,34, Silikagel, 50 % Ethylacetat, 50 % *iso*-Octan) als ein farbloses Öl.

40

45

Beispiel 9:(±) cis-2-Amino-5,5a,7,8,9,9a-hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-6(4H)-carbonsäure,1,1-dimethylethylester

Zu einer Lösung von Lithiumdiisopropylamid (5,88 mM) in 10 ml trockenem THF bei -78 °C unter Stickstoffatmosphäre wurde tropfenweise eine Lösung von 1,00 g (3,95 mM) *cis*-Octahydro-5-oxo-1(2H)-chinolincarbonsäure,1,1-dimethylethylester, das in Beispiel 8 erhalten wurde, in 10 ml THF zugesetzt. Die Lösung wurde bei -78 °C 3 h gerührt und dann mit einer Lösung von 0,85 ml (6,71 mM) Chlortrimethylsilan in 5 ml THF behandelt. Diese Lösung wurde bei -78 °C, 2 h gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Lösung wurde konzentriert, um das THF abziehen, in 25 ml Diethylether suspendiert, durch eine Celiteschicht filtriert und erneut konzentriert, um 1,35 g des Silylenolethers als gelbes Öl zu ergeben.

50

55

Eine Lösung des oben beschriebenen Silylenolethers und 0,77 g (4,33 mM) N-Bromsuccinimid in 25 ml

Tetrachlorkohlenstoff wurde unter Stickstoff 1 h unter Rückfluß gekocht. Die Suspension wurde abgekühlt, durch eine Celiteschicht filtriert und konzentriert, um 1,82 g des α -Bromketons als ein gelbes Öl zu ergeben.

Eine Lösung des oben beschriebenen α -Bromketons und 0,33 g (4,34 mM) Thioharnstoff in 50 ml Methanol wurden in einer Stickstoffatmosphäre 2 h unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde konzentriert, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung basisch gemacht und in Chloroform extrahiert. Das Chloroformextrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert, um einen öligen, gelben Feststoff zu ergeben. Der Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen, filtriert und im Vakuum getrocknet, um 0,65 g (53,2 %) der Titelverbindung als dunkelgelben Feststoff zu ergeben. Fp = 239 bis 240 °C (Zers.).

Beispiel 10:

(±) cis-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin.Dihydrochlorid

Zu einer Lösung von 1,00 g (3,23 mM) cis-2-Amino-5,5a,7,8,9,9a-hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-6(4H)-carbonsäure,1,1-dimethylethylester (Beispiel 9) in 50 ml einer Mischung aus Methanol und Chloroform (1:5) wurden 12 ml (12 mM) Chlorwasserstoff (1,0 M Lösung in Diethylether) zugegeben. Nachdem bei Raumtemperatur unter Stickstoff 12 h gerührt wurde, wurde weiterer Chlorwasserstoff (10 ml einer 1,0 M Lösung in Diethylether) zugegeben und die Mischung weitere 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde dann zu einem Feststoff konzentriert, der Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen, filtriert und im Vakuum getrocknet, um 0,89 g (97,8 %) des Dihydrochloridsalzes (±) cis-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin.Dihydrochlorid.Halbhydrat als einen dunkelgelben Feststoff zu ergeben. Fp = 268 bis 271 °C (Zers.).

Beispiel 11:

(±) cis-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]-chinolin-2-amin

Eine Lösung der in Beispiel 10 hergestellten Verbindung, 0,160 g (5,5 mM) in 100 ml absolutem Ethanol wurde mit fein gemahlenem Kaliumhydroxid, 1,12 g (20 mM) und 1-Iodpropan, 8,50 g (50 mM) behandelt. Die erhaltene Lösung wurde unter einer Inertgasatmosphäre 20 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan und einer 5%-igen Natriumbicarbonatlösung getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet und im Vakuum eingedampft, um 1,13 g (81,8 %) der Titelverbindung, die in ihr Dihydrochloridsalz überführt wurde, zu ergeben. Fp = 230 bis 232 °C (Zers.).

Beispiel 12:

(±) trans-2-Amino-5,5a,7,8,9,9a-hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-6(4H)-carbonsäure,1,1-dimethylethylester

Unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 9 auf (±) trans-Octahydro-5-oxo-1(2H)-chinolincarbonsäure,1,1-dimethylethylester, der in Beispiel 8 erhalten wurde, wurde die Titelverbindung als dunkelgelber Feststoff erhalten. Fp = 227 bis 230 °C (Zers.).

Beispiel 13:

(±) trans-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin.Dihydrochlorid

Durch Anwendung des Verfahrens von Beispiel 10 auf die in Beispiel 12 erhaltene Verbindung wurde die Titelverbindung als weißer Feststoff erhalten. Fp = 279 bis 282 °C (Zers.).

Beispiel 14:

(±) trans-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin

Unter Verwendung des Verfahrens von Beispiel 11 wurden 1,3 g (±) trans-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin.Dihydrochlorid, das in Beispiel 13 erhalten wurde, in die Titelverbindung (0,92 g, 80 %) als dunkelgelben Feststoff überführt. Fp = 163 bis 181 °C.

Beispiel 15:

(±) N-(4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-methylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-2-methylpropanamid

Eine Suspension von (±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-methylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin, 8,21 g (37,09 mM), (Beispiel 5a) und Natriumisobutyrat, 11,23 g (102 mM) in 100 ml Isobutyranhydrid wurde auf 100 °C unter einer Stickstoffatmosphäre 4 h lang erhitzt. Die gebildete Lösung wurde im Vakuum konzentriert und der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan und einer 10%-igen Natriumbicarbonatlösung getrennt. Die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der zurückbleibende, halbfeste Rückstand wurde mit 50 ml Diethylether trituriert, um 7,78 g der Titelverbindung (72 %) als orangen Feststoff zu ergeben. Fp = 174 bis 184 °C.

Bei einem Verfahren analog zu Beispiel 15, unter Verwendung der geeigneten Ausgangsmaterialien, werden die folgenden Verbindungen der Formel I erhalten:

Beispiel 15a:

(±) N-(4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)acetamid:

Fp = 220 bis 231 °C.

Beispiel 15b:

(±) N-[4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(2-propenyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl]acetamid:

Fp = 226 bis 228 °C.

Beispiel 15c:

(±) N-(4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-2-methylpropanamid:

Fp = 162 bis 165 °C.

Beispiel 16:

(+) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin.Dihydrochlorid

26,0 g (±) N-(4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-2-methylpropanamid (Beispiel 15c) wurden in 250 ml heißem, 95%-igem Ethanol gelöst und mit einer Lösung von 23,5 g (-) Ditoloyl-L-weinsäurehydrat in 100 ml heißem, 95%-igem Ethanol behandelt. Das Volumen der Lösung wurde auf 325 ml durch Kochen in einem Dampfbad eingengt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur und Kratzen begann ein weißer Feststoff auszufallen. Das Gefäß wurde einige Stunden eingekühlt und das Salz wurde abfiltriert (Gewicht = 35,5 g). Das Salz wurde aus 185 ml, 95%-igem Ethanol umkristallisiert, um 15,7 g eines weißen Feststoffes zu ergeben. Fp = 174 bis 175 °C. Das Salz wurde zwischen 2%-igem Ammoniumhydroxid und Ethylacetat getrennt. Das organische Extrakt wurde im Vakuum eingedampft und in 250 ml 10%-iger Chlorwasserstoffsäure 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde konzentriertes Ammoniumhydroxid zugesetzt, bis der pH-Wert 9 bis 10 betrug. Nach einer Extraktion mit Dichlormethan (2-mal 200 ml) wurde die Verbindung mit etherischem Chlorwasserstoff behandelt. Das Salz wurde aus Methanol/Ethylacetat rekristallisiert, um 6,20 g (+) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin.Dihydrochlorid zu ergeben. Fp = 266 bis 268 °C (Zers.). $[\alpha]_D = +146,5^\circ$ (C = 1,14, H₂O).

Beispiel 16a:

(-) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin

In einem zu Beispiel 16 analogen Verfahren, indem man (+) Ditoloyl-D-weinsäurehydrat für (-) Ditoloyl-L-weinsäure einsetzt, wurde die Titelverbindung als ihr Dihydrochloridsalz gewonnen. Fp = 267 bis 270 °C (Zers.). $[\alpha]_D = -140,6^\circ$ (C = 1,05, H₂O).

Beispiel 16b:

(+) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-methylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin

In einem zu Beispiel 16 analogen Verfahren, indem man (±) N-(4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-methylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-2-methylpropanamid (Beispiel 15) für (±) N-(4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-2-methylpropanamid (Beispiel 15c) einsetzt, kann die Titelverbindung als ihr Dihydrochloridsalzhidrat hergestellt werden. Fp = 265 bis 267 °C (Zers.). $[\alpha]_D = +164,4^\circ$ (C = 1,17, H₂O).

Beispiel 16c:

(-) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-methylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin

In einem zu Beispiel 16b analogen Verfahren, indem man (+) Ditoloyl-D-weinsäurehydrat für (-) Ditoloyl-L-weinsäure einsetzt, kann die Titelverbindung als ihr Dihydrochloridsalzhidrat hergestellt werden. Fp = 264 bis 266 °C (Zers.). $[\alpha]_D = -145,5^\circ$ (C = 1,16, H₂O).

Beispiel 17:

(±) trans-4,5,5a,6,7,8,9a-Octahydro-6-propylthiazolo[5,4-f]chinolin-2-amin

Eine innige Mischung aus 12,0 g (±) trans-Octahydro-1-propyl-6(2H)-chinolinon (US-PS 4 198 415) und 11,4 g Thioharnstoff wurde hergestellt. Zu dieser Mischung wurden 18,24 g Iod unter Rühren der dicken Masse mit einem Glasstab zugesetzt. Die Mischung wurde 3 h auf 130 °C erhitzt. Die erhaltene dunkelbraune Mischung wurde in 250 ml kochendem Wasser gelöst, filtriert und auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Lösung wurde mit konzentrier-

tem Ammoniumhydroxid basisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde mit Mitteldruckchromatographie gereinigt (Silikagel, 1 % Methanol, 1 % Ammoniumhydroxid, 98 % Ethylacetat), um 5 g ($\pm$) trans-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydro-6-propylthiazolo[5,4-f]chinolin-2-amin und 6,0 g ($\pm$) trans-4,4a,5,6,7,8,8a,9-Octahydro-5-n-propylthiazolo[4,5-g]chinolin-2-amin (US-PS 4 537 893) zu ergeben. Die erstgenannte Verbindung wurde in Diethylether gelöst und mit gasförmigem Chlorwasserstoff behandelt, um einen gummiartigen Niederschlag zu ergeben. Das Salz wurde mit 50 ml Methanol mehrere Minuten unter Rückfluß gekocht. Nachdem auf 0 °C abgekühlt wurde, wurde das kristalline Salz abfiltriert. Der gelbe Feststoff wurde als das Dihydrochlorid der Titelverbindung charakterisiert, welche 0,25 Moleküle Wasser enthielt. Fp = 281 bis 182 °C.

Beispiel 18:($\pm$) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[5,4-f]chinolin-2-amin

Eine Lösung von 7,8-Dihydro-6(5H)-chinolinon, 10,0 g (69 mM) (Journal of Organic Chemistry, Band 36, Seiten 279-284 (1971)) in 100 ml 48%-iger Bromwasserstoffsäure wurde in einem Eiswasserbad gekühlt und tropfenweise mit Brom, 10,9 g (68 mM) behandelt. Die Mischung wurde bei 0 °C 15 min gerührt und das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgetrennt. Der Rückstand wurde in 100 ml Methanol gelöst und mit Thioharnstoff, 5,32 g (70 mM) 15 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und der Rückstand wurde aus Ethanol rekristallisiert, um 4,5-Dihydrothiazolo[5,4-f]chinolin-2-amin-Hydrobromid zu ergeben.

Die freie Base 4,5-Dihydrothiazolo[5,4-f]chinolin-2-amin, 5,0 g (20 mM) wurde in 250 ml Ethanol mit 6,8 g (40 mM) 1-Iodpropan 20 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgetrennt und das zurückbleibende 2-Amino-4,5-dihydrothiazolo[5,4-f]chinoliniumiodid wurde in 200 ml Methanol gelöst und mit 1,7 g (50 mM) Natriumborhydrid in kleinen Portionen bei 0 °C behandelt. Nach 1 h wurden 50 ml 10%-ige Chlorwasserstoffsäure tropfenweise zugegeben und die flüchtigen Bestandteile im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde mit Ammoniumhydroxid basisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand wurde chromatographiert, um ($\pm$) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[5,4-f]chinolin-2-amin zu ergeben.

Beispiel 19:($\pm$) cis und trans-2-Amino-6,6a,8,9,10,10a-hexahydropyrido[2,3-h]chinazolin-7(5H)-carbonsäure, 1,1-dimethylethylester

In einer unter Rückfluß kochenden Mischung aus 8,89 g (35 mM) cis- und trans-Octahydro-5-oxo-1(2H)-chinolincarbonsäure, 1,1-dimethylethylester (Beispiel 8) in 400 ml Toluol wurde tropfenweise eine Lösung von 6,37 g (43,8 mM) Tris(dimethylamino)methan in 200 ml Toluol zugegeben. Die Lösung wurde 2 h unter Rückfluß gekocht. Die Reaktionsmischung wurde konzentriert und der Rückstand wurde in 500 ml Methanol gelöst. Zu der methanolischen Lösung wurden 12,64 g (70,1 mM) Guanidincarbonat zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde in einer Stickstoffatmosphäre 12 h unter Rückfluß gekocht. Die Mischung wurde konzentriert und zwischen Kochsalzlösung und Chloroform getrennt. Die organische Phase wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem gelben Feststoff konzentriert. Mitteldruckchromatographie (Silikagel, Ethylacetat) ergab 4,55 g (51 %) des Ausgangsketons, 0,94 g (8,8 %) ($\pm$) cis-2-Amino-6,6a,8,9,10,10a-hexahydropyrido[2,3-h]chinazolin-7(5H)-carbonsäure, 1,1-dimethylethylester (Rf = 0,33 (Ethylacetat)) als schaumigen, rauch-weißen Feststoff, Fp = 178 bis 182 °C, und 2,47 g (23 %) ($\pm$) trans-2-Amino-6,6a,8,9,10,10a-hexahydropyrido[2,3-h]chinazolin-7(5H)-carbonsäure, 1,1-dimethylethylester (Rf = 0,27 (Ethylacetat)) als weißen Feststoff. Fp = 200 bis 206 °C (Zers.).

Beispiel 20:($\pm$) trans-(5,6,6a,7,8,9,10,10a-Octahydropyrido[2,3-h]chinazolin-2-yl)-carbonsäure, phenylmethylester

Zu einer Lösung von 0,21 g (7,26 mM) ($\pm$) trans-2-Amino-6,6a,8,9,10,10a-hexahydropyrido[2,3-h]chinazolin-7(5H)-carbonsäure, 1,1-dimethylethylester (Beispiel 19) in 200 ml einer Mischung aus Tetrahydrofuran und gesättigtem Kaliumcarbonat (1:1) wurde tropfenweise unter Rühren eine Lösung von 1,6 ml (11,21 mM) Benzylchloroformat in 50 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur in einer Stickstoffatmosphäre 12 h gerührt, die Phasen werden getrennt und die wäßrige Phase wurde mit Ethylacetat (2-mal 100 ml) gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und konzentriert, um 4,13 g des rohen Carbobenzyloxy-geschützten Amino-pyrimidins als hellgelbes Öl zu ergeben.

Eine Lösung des zuvor beschriebenen Carbobenzyloxy-geschützten Amino-pyrimidins und 20 ml Trifluoressigsäure in 200 ml Chloroform wurde bei Raumtemperatur in einer Stickstoffatmosphäre 48 h gerührt. Die Mischung wurde zur Trockene eingedampft und zwischen Chloroform und gesättigtem Kaliumcarbonat getrennt. Das Chloroformextrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem öligen Feststoff konzentriert.

Der ölige Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 1,88 g (76 %) der Titelverbindung als einen leuchtend-dunkelgelben, in einem weiten Bereich schmelzenden Feststoff, Fp = 155 bis 195 °C (Zers.), zu ergeben.

5 Beispiel 21:

(±) trans-(5,6,6a,7,8,9,10,10a-Octahydro-7-propylpyrido[2,3-h]chinazolin-2-yl)-carbonsäure, phenylmethylester

Eine Mischung von 1,74 g (5,14 mM) (±) trans-(5,6,6a,7,8,9,10,10a-Octahydro-7-propylpyrido[2,3-h]chinazolin-2-yl)-carbonsäure, phenylmethylester (Beispiel 20), 3,6 g (26,05 mM) fein gemahlenes Kaliumcarbonat und 2,5 ml (25,63 mM) 1-Iodpropan in 250 ml Acetonitril wurde in einer Stickstoffatmosphäre 24 h unter Rückfluß gekocht. Die Suspension wurde gekühlt, durch eine Celiteschicht filtriert, konzentriert und zwischen Kochsalzlösung und Chloroform getrennt. Das Chloroformextrakt wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem viskosen, braunen Öl konzentriert. Mitteldruckchromatographie (Silikagel, 2 % Ammoniumhydroxid, 98 % Ethylacetat) ergab 1,41 g (72 %) der Titelverbindung als weißen Feststoff. Fp = 174 bis 177 °C.

15 Beispiel 22:

(±) trans-(5,6,6a,7,8,9,10,10a-Octahydro-7-propylpyrido[2,3-h]chinazolin-2-amin, Dihydrochlorid

Eine Mischung von 0,62 g (1,63 mM) (±) trans-(5,6,6a,7,8,9,10,10a-Octahydro-7-propylpyrido[2,3-h]chinazolin-2-yl)-carbonsäure, phenylmethylester (Beispiel 21) in 50 ml Methanol, welches 0,15 g 20%-iges Pd/C enthält, wurde in einer Wasserstoffatmosphäre 4 h gerührt. Die Mischung wurde filtriert und zu 0,49 g eines schmutzig-weißen Feststoffes konzentriert. Das Dihydrochloridsalz wurde hergestellt und aus Methanol/Diethylether rekristallisiert, um 0,23 g (44 %) der Titelverbindung als einen hellbraunen Feststoff, der 0,25 M Wasser enthält, zu ergeben. Fp = 211 bis 214 °C (Zers.).

Beispiel 23:

25 5,6-Dihydropyrido[2,3-h]chinazolin-2-amin

Zu einer in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß kochenden Lösung von 45,0 g (0,306 M) 7,8-Dihydro-5(6H)-chinolin (Beispiel 1) in 750 ml Toluol wurde tropfenweise eine Lösung von 49,8 g (0,343 M) Tris(dimethylamino)methan in 250 ml Toluol zugegeben. Die Lösung wurde 2 h unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und konzentriert. Der Rückstand wurde in 1 l Methanol gelöst und mit 66,2 g (0,367 M) Guanidincarbonat behandelt. Die Reaktionsmischung wurde in einer Stickstoffatmosphäre 12 h unter Rückfluß gekocht. Die Mischung wurde zu einem grünen Feststoff konzentriert, der Feststoff wurde mit 500 ml Wasser gewaschen, filtriert und im Vakuum getrocknet, um 69,1 g des rohen Produktes zu ergeben. Die Rekristallisation aus Acetonitril ergab 46,8 g (77 %) der Titelverbindung als hellbraunen Feststoff.

Fp = 220 bis 226 °C.

35 Beispiel 24:

(±) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-methylpyrido[2,3-h]chinazolin-2-amin

Eine Suspension von 5,00 g (25,2 mM) 5,6-Dihydropyrido[2,3-h]chinazolin-2-amin (Beispiel 23) in 300 ml Acetonitril wurde in einer Stickstoffatmosphäre 2 h unter Rückfluß gekocht und dann filtriert. Iodmethan, 16,0 ml (257 mM) wurde zu dem Filtrat zugegeben und die Lösung wurde in einer Stickstoffatmosphäre 12 h unter Rückfluß gekocht. Die Mischung wurde abgekühlt und filtriert. Der Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 3,28 g (38,2 %) 2-Amino-5,6-dihydro-7-methylpyrido[2,3-h]chinazoliniumiodid als gelb-orangen Feststoff, Fp = 237 bis 240 °C (Zers.), zu ergeben.

Zu einer Lösung von 1,78 g (47,0 mM) Natriumborhydrid in 100 ml Methanol, welches 10 ml 6N Natriumhydroxid enthält, wurde tropfenweise unter Rühren eine Lösung von 3,20 g (9,41 mM) 2-Amino-5,6-dihydro-7-methylpyrido[2,3-h]chinazoliniumiodid in 200 ml einer Mischung aus Methanol und Wasser (1:1) zugegeben. Die Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, abgekühlt und durch tropfenweise Zugabe von 10%-iger Chlorwasserstoffsäure angesäuert und bei Raumtemperatur weitere 2 h gerührt. Die Lösung wurde konzentriert, mit konzentriertem Ammoniumhydroxid basisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Das Chloroformextrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem braunen Öl konzentriert. Mitteldruckchromatographie (Silikagel, 2 % Ammoniumhydroxid, 2 % Methanol, 96 % Ethylacetat) ergab 0,45 g (22,2 %) der Titelverbindung als einen orangen Feststoff. Fp = 204 bis 213 °C.

55 Beispiel 24a:

(±) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-propylpyrido[2,3-h]chinazolin-2-amin

In einem zu Beispiel 24 analogen Verfahren, in welchem man 1-Iodpropan statt Iodmethan einsetzt, kann die Titelverbindung in ausreichender Ausbeute erhalten werden.

Beispiel 24b:(±) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-(2-propenyl)-pyrido[2,3-h]chinazolin-2-amin

In einem zu Beispiel 24 analogen Verfahren, indem man Allylbromid anstatt Iodmethan einsetzt, kann die Titelverbindung in ausreichender Ausbeute erhalten werden.

Beispiel 25:(±) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-propylpyrido[3,2-f]chinazolin-3-amin

Eine Lösung von 7,8-Dihydro-6(5H)-chinolinon, 10,0 g (68 mM) (Journal of Organic Chemistry, Band 36, Seiten 279-284 (1971)) in 100 ml Toluol wurde auf 100 °C in einer Stickstoffatmosphäre erhitzt. Eine Lösung von Tris(dimethylamino)methan, 14,50 g (100 mM) in 50 ml Toluol wurde tropfenweise in einem Zeitraum von 15 min zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht unter Rückfluß gekocht. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum abgetrennt und der Rückstand wurde in 100 ml Methanol gelöst. Guanidincarbonat, 16,94 g (140 mM) wurde zugegeben, und die Mischung wurde 20 h unter Rückfluß gekocht. Das Methanol wurde im Vakuum abgetrennt und der Rückstand wurde zwischen Chloroform und 1%-igem Ammoniumhydroxid getrennt. Nach Trocknen wurde die organische Schicht konzentriert, um 9,10-Dihydropyrido[3,2-f]chinazolin-2-amin zu ergeben. Eine Lösung von 5,0 g (25,2 mM) 9,10-Dihydropyrido[3,2-f]chinazolin-2-amin in 250 ml Acetonitril wurde mit 5,0 ml (50 mM) 1-Iodpropan behandelt und 24 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abdampfen des Lösungsmittels bleibt ein Feststoff zurück, welcher mit Diethylether gewaschen und getrocknet wurde. Eine Lösung von 4,0 g (10,8 mM) dieses Feststoffes in 100 ml Methanol wurde tropfenweise zu einer gerührten Suspension von Natriumborhydrid, 0,68 g (20 mM), in 100 ml Methanol bei Raumtemperatur zugegeben. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde vorsichtig 10%-ige Chlorwasserstoffsäure zugegeben, bis die Reaktionsmischung einen pH-Wert von 1 bis 2 aufwies. Das Rühren wurde eine weitere Stunde fortgesetzt, das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand wurde zwischen Chloroform und 1%-igem Ammoniumhydroxid getrennt. Die organische Schicht wurde getrocknet (Magnesiumsulfat) und konzentriert. Die rohe Reaktionsmischung wurde dann durch Chromatographie gereinigt, um (±) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-propylpyrido[3,2-f]chinazolin-3-amin zu ergeben.

Beispiel 26:(±) trans-5,6,6a,7,8,9,10,10a-Octahydro-7-propylpyrido[3,2-f]chinazolin-3-amin

Eine Lösung von Tris(dimethylamino)methan, 25,0 g (172 mM), in 100 ml Toluol wurde tropfenweise in einer Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung des Monoethylenketals von 1,4-Cyclohexandion, 25,0 g (160 mM), in 300 ml Toluol zugegeben. Die erhaltene Lösung wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand wurde in 600 ml Methanol, welches 38,72 g (320 mM) Guanidincarbonat enthielt, gelöst. Der pH dieser Lösung wurde mit 15%-iger Chlorwasserstoffsäure auf 9 eingestellt und die Mischung wurde 16 h unter Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wurde abgezogen und der gelbe Rückstand wurde mit kaltem Wasser gewaschen und aus absolutem Ethanol rekristallisiert, um 11,0 g 5,6,7,8-Tetrahydro-6-ketochinazolin-2-amin, ethylenketal als gelbe Prismen, Fp = 214 bis 217 °C, zu ergeben.

Eine Lösung von 7,0 g (34 mM) des zuvor hergestellten Zwischenproduktes in 50 ml Trifluoressigsäure wurde 2 h auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die Mischung wurde im Vakuum auf ein Volumen von etwa 10 ml konzentriert. Die Mischung wurde dann mit Acrylamid, 7,1 g (100 mM), behandelt und in einem Wasserbad über Nacht erhitzt. Die Mischung wurde mit 1%-igem Ammoniumhydroxid verdünnt und mit mehreren Portionen Chloroform extrahiert. Die organischen Extrakte wurden getrocknet (Magnesiumsulfat) und konzentriert. Der Rückstand wurde in 20 ml Trifluoressigsäure gelöst und mit 8,12 g (70 mM) Triethylsilan bei Raumtemperatur 5 h behandelt. Die Mischung wurde mit 200 ml Chloroform und 200 ml 5%-igem Ammoniumhydroxid verdünnt. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingedampft. Der Rückstand wurde in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst und mit 70 ml einer 1M Diborantetrahydrofuranlösung behandelt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde zwischen Dichlormethan und 0,1N Natriumhydroxidlösung (jeweils 200 ml) getrennt. Die organische Schicht wurde getrocknet (Magnesiumsulfat) und konzentriert. Der Rückstand wurde in 200 ml absolutem Ethanol gelöst, mit 11,9 g (70 mM) 1-Iodpropan und 15 g wasserfreiem Natriumbicarbonat behandelt und die Mischung wurde 12 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung durch eine Celiteschicht filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde durch Mitteldruckflüssigchromatographie gereinigt, um (±) trans-5,6,6a-7,8,9,10,10a-Octahydro-7-propylpyrido[3,2-f]chinazolin-3-amin zu ergeben.

Beispiel 27:4,5-Dihydrooxazolo[5,4-f]chinolin-2-amin

und

Beispiel 28:**4,5-Dihydrooxazolo[4,5-f]chinolin-2-amin**

Eine Lösung von 6-Brom-7,8-dihydro-5(6H)-chinolinon-Hydrobromid, 10,0 g (32,5 mM), (Beispiel 2) in 50 ml heißem Wasser wurde mit 6,0 g (100 mM) Harnstoff 24 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung mit konzentriertem Ammoniumhydroxid basisch gemacht und 2-mal mit 250 ml Dichlormethan extrahiert. Das organische Extrakt wurde konzentriert und der Rückstand wurde chromatographiert (1 % Ammoniumhydroxid, 99 % Ethylacetat), um die zwei Produkte, 4,5-Dihydrooxazolo[4,5-f]chinolin-2-amin (Beispiel 28) und 4,5-Dihydrooxazolo[5,4-f]chinolin-2-amin (Beispiel 27), zu trennen.

Beispiel 29:**(±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propyloxazolo[5,4-f]chinolin-2-amin**

Eine Lösung von 4,5-Dihydrooxazolo[5,4-f]chinolin-2-amin, 5,0 g (26,7 mM), (Beispiel 27) in 200 ml Acetonitril wurde mit 1-Iodpropan, 10,2 g (60 mM) 24 h unter Rückfluß gekocht. Die flüchtigen Bestandteile wurden dann im Vakuum abgetrennt und der entstandene Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und getrocknet. Das entstandene 2-Amino-4,5-dihydrooxazolo[5,4-f]chinoliniumiodid wurde in 150 ml Wasser gelöst und mit Natriumborhydrid, 1,7 g (50 mM) in kleinen Portionen behandelt. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 2 h gerührt. Nach Ansäuern mit 10%-iger Chlorwasserstoffsäure wurde die Mischung eine weitere Stunde gerührt. Die flüchtigen Bestandteile wurden im Vakuum abgetrennt und der Rückstand wurde zwischen Chloroform und 1%-igem Ammoniumhydroxid getrennt. Das organische Extrakt wurde konzentriert und mittels Säulenchromatographie gereinigt, um (±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propyloxazolo[5,4-f]chinolin-2-amin zu ergeben.

Beispiel 29a:**(±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propyloxazolo[4,5-f]chinolin-2-amin**

einem zu Beispiel 29 analogen Verfahren, indem man 4,5-Dihydrooxazolo[4,5-f]chinolin-2-amin (Beispiel 28) anstatt 4,5-Dihydrooxazolo[5,4-f]chinolin-2-amin verwendet, kann die Titelverbindung hergestellt werden.

Beispiel 30:**(±) trans-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydro-6-propyloxazolo[4,5-f]chinolin-2-amin**

und

Beispiel 31:**(±) trans-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydro-6-propyloxazolo[5,4-f]chinolin-2-amin**

Eine Lösung von 3,30 g (43,3 mM) des trans-6-Bromoctahydro-5-oxo-1-(2H)-chinolincarbonsäure,1,1-dimethylethylesters, der als Zwischenprodukt in Beispiel 12 erhalten wurde, in 400 ml Methanol wurde in einer Stickstoffatmosphäre 12 h mit 3,0 g (50 mM) Harnstoff unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde konzentriert, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung basisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Das organische Extrakt wurde konzentriert und der Rückstand auf Silikagel mit Dichlormethan chromatographiert, um reinen trans-2-Amino-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahydrooxazolo[4,5-f]chinolin-6-carbonsäure,1,1-dimethylethylester und trans-2-Amino-4,5,5a,6,7,8,9,9a-octahydrooxazolo[5,4-f]chinolin-6-carbonsäure,1,1-dimethylethylester zu ergeben.

Eine Lösung von 1,5 g von jedem dieser Zwischenprodukte in 10 ml Trifluoressigsäure wurde 2 h auf 40 °C erhitzt, wonach sie im Vakuum konzentriert wurde und zwischen Chloroform und verdünnter Ammoniumhydroxidlösung getrennt wurde. Das organische Extrakt wurde eingedampft, um jeweils (±) trans-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydrooxazolo[4,5-f]chinolin-2-amin oder (±) trans-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydrooxazolo[5,4-f]chinolin-2-amin zu ergeben.

Eine Mischung von (±) trans-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydrooxazolo[4,5-f]chinolin-2-amin, 1,46 g (5,0 mM), 3,6 g (26 mM) fein gemahlenem Kaliumcarbonat und 2,5 ml (25,6 mM) 1-Iodpropan in 250 ml Acetonitril wurde in einer Stickstoffatmosphäre 24 h unter Rückfluß gekocht. Die Mischung wurde abgekühlt, durch eine Celiteschicht filtriert, konzentriert und zwischen Kochsalzlösung und Chloroform getrennt. Das organische Extrakt wurde getrocknet und konzentriert. Chromatographie der Mischung auf Silikagel ergab (±) trans-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydro-6-propyloxazolo[4,5-f]chinolin-2-amin. Das eben beschriebene Verfahren kann auch auf (±) trans-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydrooxazolo[5,4-f]chinolin-2-amin angewandt werden, um (±) trans-4,5,5a,6,7,8,9,9a-Octahydro-6-propyloxazolo[5,4-f]chinolin-2-amin zu ergeben.

Beispiel 40:(±) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydrothiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin.Dihydrochlorid

Eine Lösung von 5,00 g (17,15 mM) (±) N-(4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-methylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-yl)-2-methylpropanamid (Beispiel 15) in 150 ml Chloroform, welches 20,6 ml (19,25 mM) einer 1,07M Lösung von Bromcyan in Chloroform enthält, wurde in einer Stickstoffatmosphäre 12 h unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde konzentriert und der entstandene, gelbe, ölige Feststoff wurde in 150 ml 10%-iger Chlorwasserstoffsäure 12 h unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wurde abgekühlt, mit Ammoniumhydroxid basisch gemacht und in Chloroform extrahiert. Das Chloroformextrakt wurde getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und zu einem braunen Öl konzentriert. Mitteldruckchromatographie (Silikagel, 5 % Methanol, 2 % Ammoniumhydroxid, 93 % Ethylacetat) und anschließende Salzbildung und Rekristallisation aus Methanol/Diethylether ergab die Titelverbindung als dunkelgelben Feststoff. Fp = 277 bis 279 °C (Zers.).

Beispiel 41:6,7,8,9-Tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-on.Monohydrochlorid

Zu einer eiskalten Lösung von 99,4 g (0,675 M) 2,3-Cycloheptenopyridin (Aldrich Chemical Co.) in 450 ml Eisessig und 180 ml konzentrierter Schwefelsäure wurde tropfenweise eine Lösung von 96,0 g (0,960 M) Chrom(VI)oxid in 200 ml Eisessig und 60 ml Wasser zugesetzt. Nach der Zugabe wurde das Eisbad entfernt und die viskose Lösung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Mischung wurde erneut auf 0 °C abgekühlt, vorsichtig durch tropfenweise Zugabe einer Ammoniumhydroxidlösung basisch gemacht und in Chloroform extrahiert. Das Chloroformextrakt wurde getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und zu einem grünen Öl konzentriert. Mitteldruckchromatographie (Silikagel, 75 % Hexan, 25 % Ethylacetat) ergab 13,2 g 2,3-Cycloheptenopyridin und 4,8 g (4,4 %) der freien Base der Titelverbindung als gelbes Öl. Dieses Öl kann in das Hydrochloridsalz überführt werden und aus 95%-igem Ethanol/Acetonitril rekristallisiert werden, um die Titelverbindung als weißen Feststoff, Fp = 155 bis 159 °C, zu ergeben.

Beispiel 42:5,6-Dihydro-4H-thiazolo[4',5':3,4]cyclohepta[1,2-b]pyridin-2-amin

Zu einer warmen Lösung von 4,61 g (28,60 mM) 6,7,8,9-Tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-on (Beispiel 41) in 50 ml 48%-iger Bromwasserstoffsäure wurde tropfenweise eine Lösung von 5,00 g (31,28 mM) Brom in 10 ml 48%-iger Bromwasserstoffsäure zugesetzt. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 2 h gerührt und dann zu einem orangen Öl konzentriert. Kristallisation aus 95%-igem Ethanol ergab 6,93 g (75,5 %) 6-Brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-on.Hydrobromid als weißen Feststoff. Fp = 193 bis 195 °C.

Eine Lösung von 6,78 g (21,12 mM) 6-Brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-5-on.Hydrobromid und 1,93 g (25,35 mM) Thioharnstoff in 100 ml Wasser wurden in einem Dampfbad 2 h erwärmt. Die Mischung wurde heiß durch eine Celiteschicht filtriert, um eine geringe Menge eines unlöslichen Feststoffes abzutrennen. Das Filtrat wurde gekühlt, mit Ammoniumhydroxid basisch gemacht und ein Niederschlag wurde gesammelt. Rekristallisation aus Acetonitril ergab 4,26 g (92,8 %) der Titelverbindung als dunkelgelben Feststoff. Fp = 220 bis 222 °C (Zers.).

Beispiel 43:

(±) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-propyl-4H-thiazolo[4',5':3,4]cyclohepta[1,2-b]pyridin-2-amin.Dihydrochlorid und
(±) 5,6,6a,7,8,9,10,10a-Octahydro-7-propyl-4H-thiazolo[4',5':3,4]cyclohepta[1,2-b]pyridin-2-amin.Dihydrochlorid

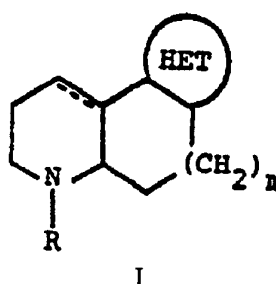
Zu einer unter Rückfluß kochenden Lösung von 3,95 g (18,18 mM) 5,6-Dihydro-4H-thiazolo[4',5':3,4]cyclohepta[1,2-b]pyridin-2-amin (Beispiel 42) in 500 ml Acetonitril wurden tropfenweise 18,0 ml (184,6 mM) 1-Iodpropan zugesetzt. Die Lösung wurde 72 h in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß gekocht, dann abgekühlt und zu einem gelben Feststoff konzentriert. Der Feststoff wurde mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet, um 8,02 g (> 100 %) eines rohen 2-Amino-5,6-dihydro-7-propyl-4H-thiazolo[4',5':3,4]cyclohepta[1,2-b]pyridiniumiodid als tiefgelben Feststoff zu ergeben, welcher ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Zu einer Lösung von 3,9 g (103,1 mM) Natriumborhydrid in 500 ml Methanol, welches 10 ml einer 6N Natriumhydroxidlösung enthält, wurde tropfenweise unter Rühren eine Lösung von 7,93 g (20,48 mM) des oben beschriebenen, rohen, quarternären Pyridiniumiodidsalzes in 500 ml einer Mischung von Methanol und Wasser (1:1) zugesetzt. Die Lösung wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt, auf 0 °C abgekühlt und vorsichtig mit 10%-iger Chlorwasserstoffsäure auf pH 1 angesäuert. Die saure Lösung wurde 2 h gerührt, konzentriert (um das Methanol abzutrennen), mit Ammoniumhydroxid auf pH 10 bis 11 gebracht und in Chloroform extrahiert. Das Chloroform-

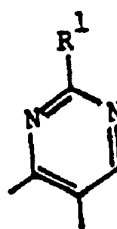
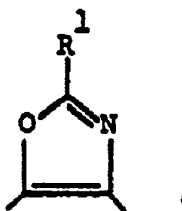
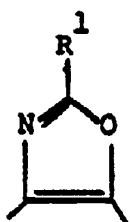
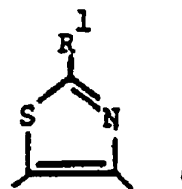
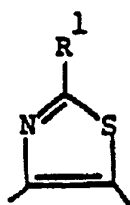
extrakt wurde getrocknet (Magnesiumsulfat), filtriert und zu einem roten Öl konzentriert. Mitteldruckchromatographie (Silikagel, 2 % Ammoniumhydroxid, 98 % Ethylacetat) und anschließende Hydrochloridsalzbildung und Rekristallisation aus 95%-igem Ethanol/Ethylacetat ergab 1,43 g (21 %) ($\pm$) 5,6,6a,7,8,9-Hexahydro-7-propyl-4H-thiazolo[4',5':3,4]cyclohepta[1,2-b]pyridin-2-amin.Dihydrochlorid als dunkelgelben Feststoff, Fp = 281 bis 282 °C (Zers.) und 1,47 g (21 %) ($\pm$) 5,6,6a,7,8,9,10,10a-Octahydro-7-propyl-4H-thiazolo[4',5':3,4]cyclohepta[1,2-b]pyridin-2-amin.Dihydrochlorid.Halbhydrat als braunen Feststoff. Fp = 237 bis 242 °C (Zers.).

PATENTANSPRÜCHE

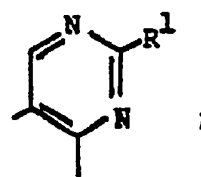
1. Neue Verbindung der Formel



worin - - - das Vorhandensein einer Einfach- oder Doppelbindung bedeutet; HET einen der nachstehenden Ringe darstellt:



und



R bedeutet Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkylalkyl, Arylalkyl oder -C-OR^2 , worin R^2 Alkyl bedeutet; R^1 ist

Wasserstoff, Alkyl, NH_2 oder NR^3R^4 , worin R^3 Wasserstoff oder Alkyl und R^4 -C-R^2 oder -C-OR^2 , worin R^2 Alkyl oder Arylalkyl ist, bedeutet; $n = 0, 1$ oder 2 ; und entsprechende geometrische und optische Isomere davon; oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Allyl, n -Propyl, n -Butyl, Cyclopropylmethyl,

-C-OR^2 , Benzyl oder Phenylethyl bedeutet, und R^1 Wasserstoff oder NR^3R^4 , worin R^3 Wasserstoff oder Alkyl ist

und R^4 -C-R^2 oder -C-OR^2 , worin R^2 Alkyl oder Arylalkyl ist, bedeutet, oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon.

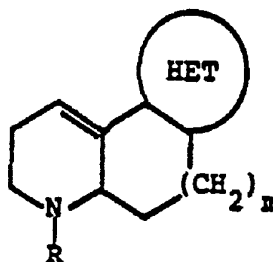
3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, gewählt aus der Gruppe bestehend aus:

($\pm$) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin,
 (+) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-propylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin,
 ($\pm$) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-methylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin,
 (+) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-methylthiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin und
 ($\pm$) 4,5,5a,6,7,8-Hexahydro-6-(2-propenyl)thiazolo[4,5-f]chinolin-2-amin
 oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon.

4. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, für die Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung zur Behandlung von Psychosen, Hypertensionen, Galaktorrhoe, Amenorrhoe, Menstruationsstörungen, sexuelle Dysfunktionen, Parkinson'sche Krankheit, Huntington-Chorea oder Depressionen.

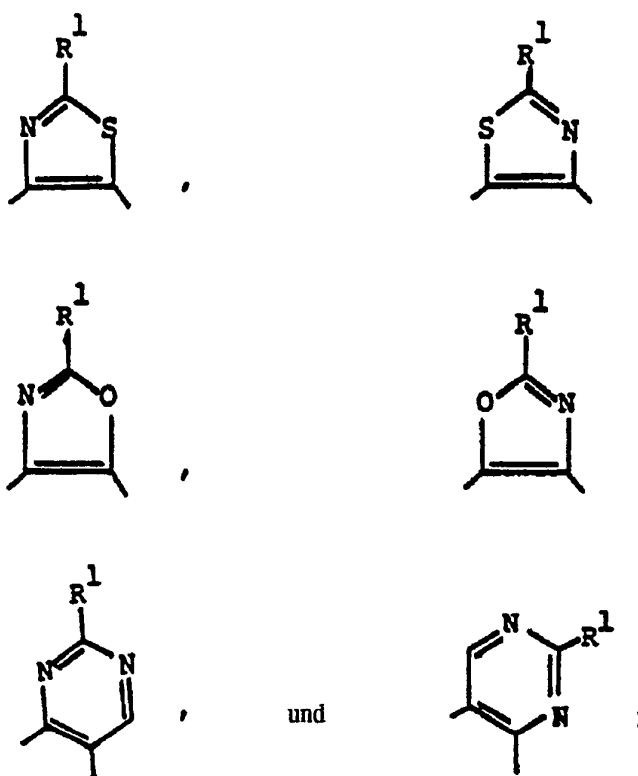
5. Pharmazeutische Zubereitung zur Behandlung von Psychosen, Hypertensionen, Galaktorrhoe, Amenorrhoe, Menstruationsstörungen, sexuelle Dysfunktionen, Parkinson'sche Krankheit, Huntington-Chorea oder Depressionen, welche eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, in Mischung mit einem pharmazeutisch verträglichen Exzipienten, Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel IIa

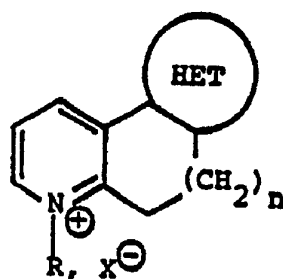


IIa

worin HET einen der nachstehenden Ringe darstellt:

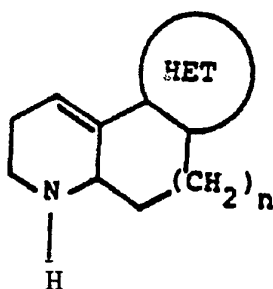


R Alkyl, Alkenyl, Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl ist; R¹ Wasserstoff, Alkyl, NH₂ oder NR³R⁴, worin R³ Wasserstoff oder Alkyl und R⁴ -C(=O)-R² oder -C(=O)OR², worin R² Alkyl oder Arylalkyl ist, bedeutet; n = 0, 1 oder 2; und entsprechende geometrische und optische Isomere davon; oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



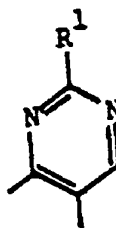
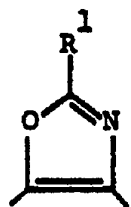
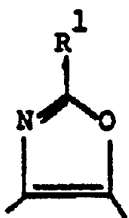
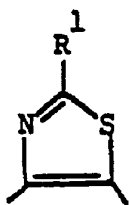
worin X Chlor, Brom oder Iod bedeutet und R, HET und n wie oben definiert sind, mit einem komplexen Metallhydrid in einem inerten Lösungsmittel reduziert; und gegebenenfalls das racemische Gemisch der Formel IIa auf konventionelle Weise unter Verwendung einer optisch aktiven Säure in die Enantiomeren, eine Verbindung der Formel (+)IIa oder der Formel (-)IIa trennt; und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formel IIa auf konventionelle Weise in ein entsprechendes pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz überführt und gegebenenfalls das entsprechende pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalz auf konventionelle Weise in eine Verbindung der Formel IIa überführt.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel IIb

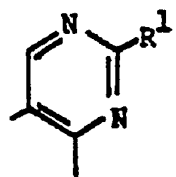


IIb

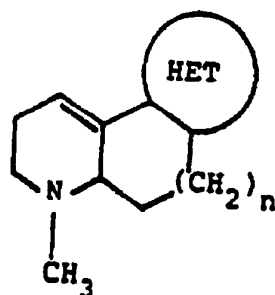
worin HET einen der nachstehenden Ringe darstellt:



und

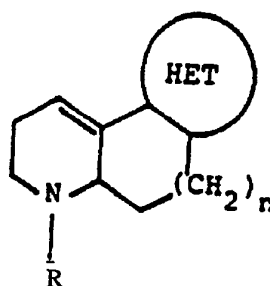


R^1 Wasserstoff, Alkyl, NH_2 oder NR^3R^4 , worin R^3 Wasserstoff oder Alkyl und R^4 $-C(=O)R^2$ oder $-C(=O)OR^2$, worin R^2 Alkyl oder Aralkyl ist, bedeutet; $n = 0, 1$ oder 2 ; und entsprechende geometrische und optische Isomere davon; oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon; dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



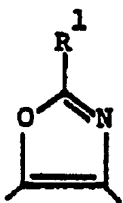
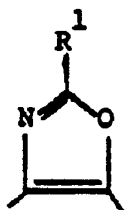
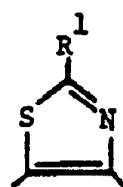
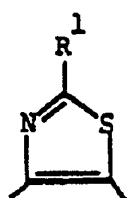
worin HET und n wie oben definiert sind, mit Bromcyan kontaktiert und anschließend mit einer Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, hydrolysiert; und gegebenenfalls das racemische Gemisch der Formel IIb auf konventionelle Weise unter Verwendung einer optisch aktiven Säure in die Enantiomeren, eine Verbindung der Formel (+)IIb oder der Formel (-)IIb trennt; und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der Formel IIb auf konventionelle Weise in ein entsprechendes pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz überführt und gegebenenfalls das entsprechende pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalz auf konventionelle Weise in eine Verbindung der Formel IIb überführt.

8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel IIc

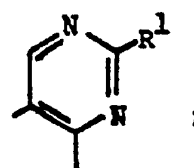


IIc

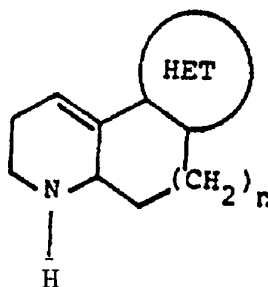
worin HET einen der nachstehenden Ringe darstellt:



und

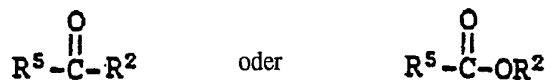


$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}^2$, worin R^2 Alkyl ist, bedeutet; R^1 Wasserstoff, Alkyl, NH_2 oder NR^3R^4 , worin R^3 Wasserstoff oder Alkyl
 5 und R^4 $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}^2$ oder $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}^2$, worin R^2 Alkyl oder Aralkyl ist, bedeutet; $n = 0, 1$, oder 2 ; und entsprechende
 geometrische und optische Isomere davon; oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon;
dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel IIb



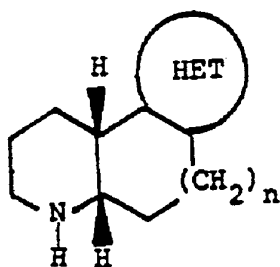
IIb

worin HET und n wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel

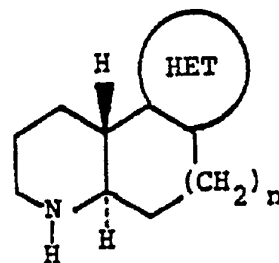


30 worin R^5 ein Halogen, wie Chlor oder Brom, oder eine andere Abgangsgruppe bedeutet und R^2 wie oben definiert
 ist, kontaktiert; und gegebenenfalls das racemische Gemisch der Formel IIc auf konventionelle Weise unter
 Verwendung einer optisch aktiven Säure in die Enantiomeren, eine Verbindung der Formel (+)IIc oder der Formel
 35 (-)IIc trennt; und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung der Formel IIc auf konventionelle Weise in ein
 entsprechendes pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz überführt und gegebenenfalls das entsprechende
 pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalz auf konventionelle Weise in eine Verbindung der Formel IIc
 überführt.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel IIIa (cis) oder der Formel IVa (trans)

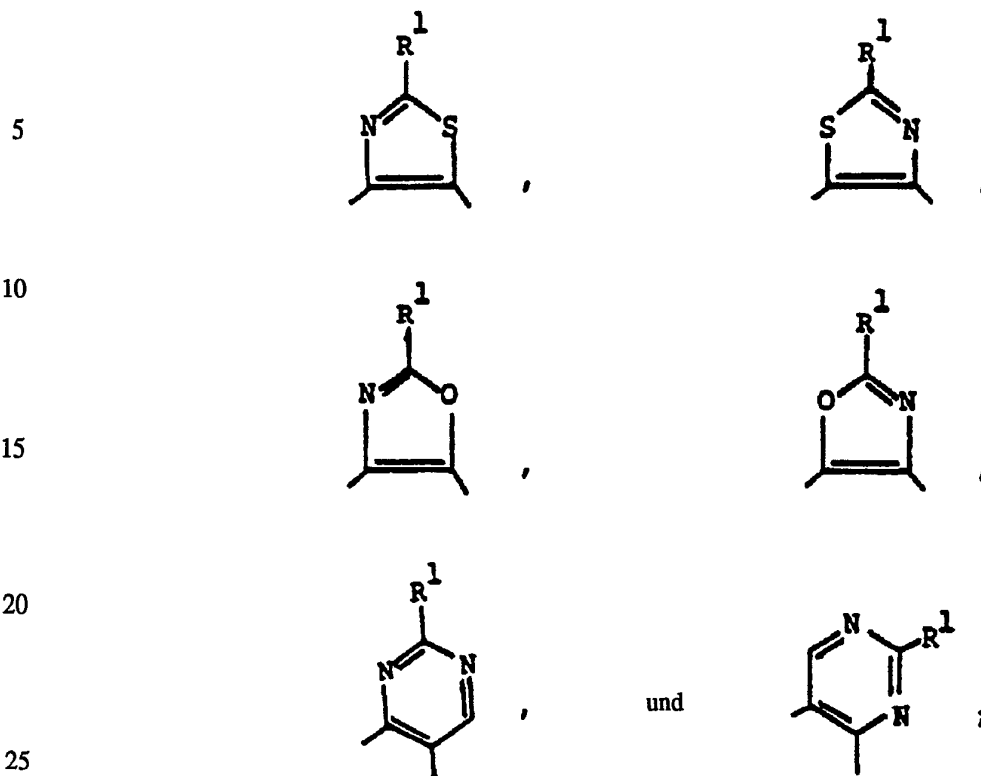


IIIa

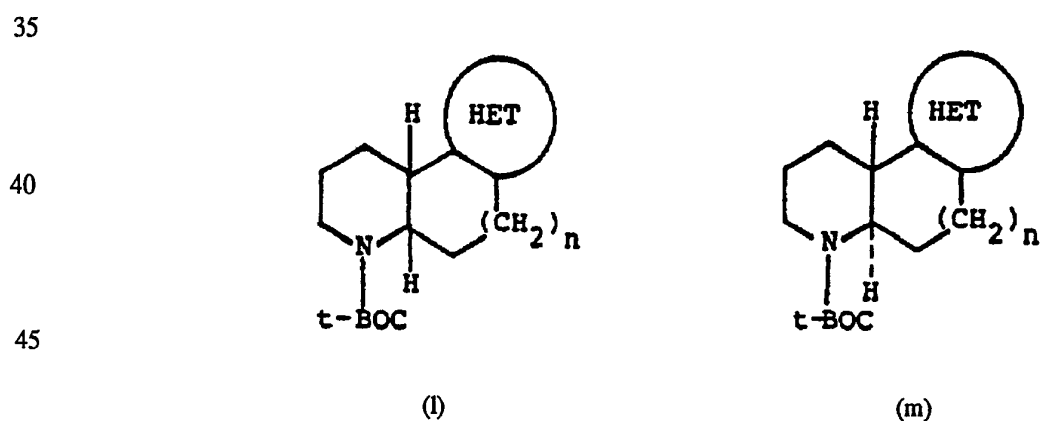


IVa

worin HET einen der nachstehenden Ringe darstellt:

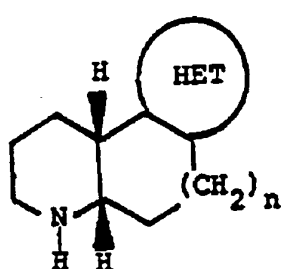


30 R^1 Wasserstoff, Alkyl, NH_2 oder NR^3R^4 , worin R^3 Wasserstoff oder Alkyl und R^4 $-C(=O)-R^2$ oder $-C(=O)-OR^2$, worin R^2 Alkyl oder Aralkyl ist, bedeutet; $n = 0, 1$ oder 2 ; und entsprechende geometrische und optische Isomere davon; oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die t-Boc-Schutzgruppe mit einer Säure von einer Verbindung der Formel (l) (cis) oder der Formel (m) (trans)

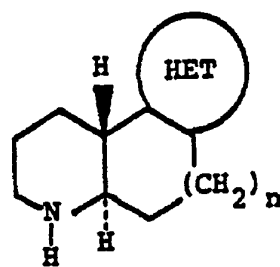


50 worin HET und n wie oben definiert sind; abspaltet; und gegebenenfalls das racemische Gemisch der Formeln IIIa oder IVa auf konventionelle Weise unter Verwendung einer optisch aktiven Säure in die Enantiomeren, zu Verbindungen der Formeln (+)IIIa oder (-)IIIa oder (+)IVa oder (-)IVa trennt; und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formeln IIIa oder IVa auf konventionelle Weise in ein entsprechendes pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz überführt und gegebenenfalls das entsprechende pharmazeutisch verträgliche

55 Säureadditionssalz auf konventionelle Weise in Verbindungen der Formeln IIIa und IVa überführt.

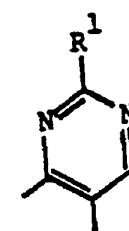
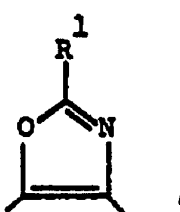
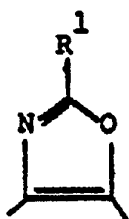
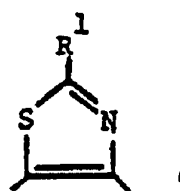
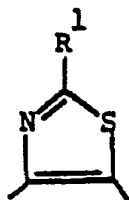
10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel IIIa (cis) oder der Formel IVa (trans)

IIIa

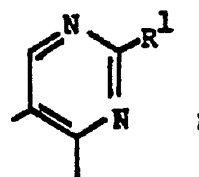


IVa

worin HET einen der nachstehenden Ringe darstellt:



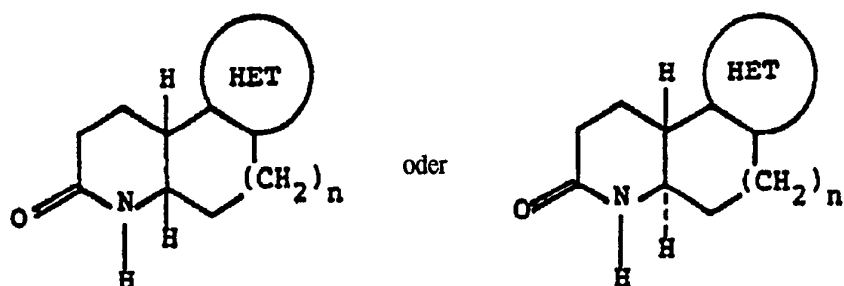
und



R^1 Wasserstoff, Alkyl, NH_2 oder NR^3R^4 , worin R^3 Wasserstoff oder Alkyl und R^4 $-C(=O)R^2$ oder $-C(=O)OR^2$, worin R^2 Alkyl oder Aralkyl ist, bedeutet; $n = 0, 1$ oder 2 ; und entsprechende geometrische und optische Isomere davon; oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel

5

10



15

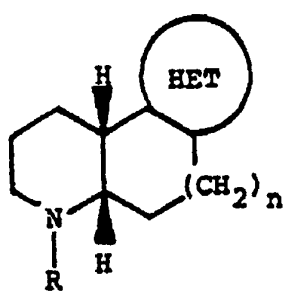
20

worin HET und n wie oben definiert sind, mit einem Reduktionsmittel, wie einem komplexen Metallhydrid, reduziert; und gegebenenfalls das racemische Gemisch der Formeln IIIa oder IVa auf konventionelle Weise unter Verwendung einer optisch aktiven Säure in die Enantiomeren, zu Verbindungen der Formel (+)IIIa oder (-)IIIa oder (+)IVa oder (-)IVa trennt; und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formeln IIIa oder IVa auf konventionelle Weise in ein entsprechendes pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz überführt und gegebenenfalls das entsprechende pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalz auf konventionelle Weise in Verbindungen der Formeln IIIa oder IVa überführt.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel IIIb (cis) oder der Formel IVb (trans)

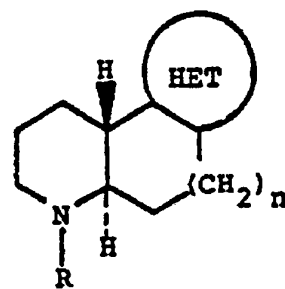
25

30



IIIb

35

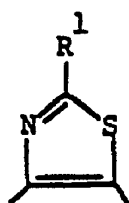


IVb

worin HET einen der nachstehenden Ringe darstellt:

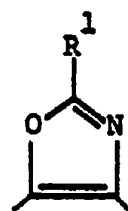
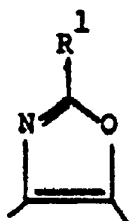
40

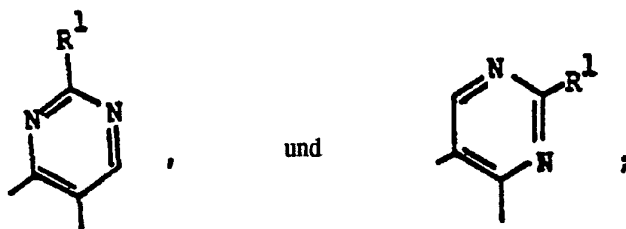
45



50

55

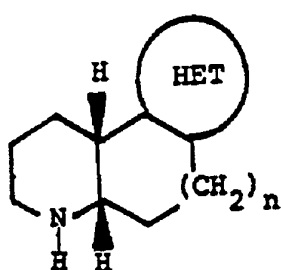




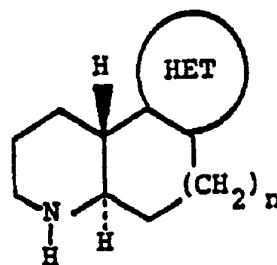
10 R Alkyl, Alkenyl, Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl ist; R^1 Wasserstoff, Alkyl, NH_2 oder NR^3R^4 , worin R^3 Wasser-

15 stoff oder Alkyl und R^4 $-C(=O)-R^2$ oder $-C(=O)-OR^2$, worin R^2 Alkyl oder Arylalkyl ist, bedeutet; $n = 0, 1$ oder 2 ; und die entsprechenden geometrischen und optischen Isomere davon; oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditions-

salz davon, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel IIIa oder der Formel IVa



IIIa



IVa

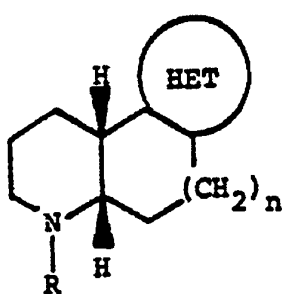
30 worin HET und n wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel



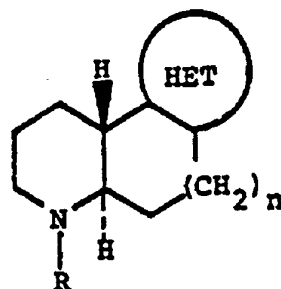
35 worin R Alkyl, Alkenyl, Cycloalkylalkyl oder Arylalkyl bedeutet und X ein Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, bedeutet, kontaktiert, und gegebenenfalls das racemische Gemisch der Formeln IIIb oder IVb auf konventionelle Weise unter Verwendung einer optisch aktiven Säure in die Enantiomeren, zu Verbindungen der Formeln (+)IIIb oder (-)IIIb oder (+)IVb oder (-)IVb trennt, und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formeln IIIb oder IVb auf konventionelle Weise in ein entsprechendes pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz überführt und

40 gegebenenfalls das entsprechende pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalz auf konventionelle Weise in Verbindungen der Formeln IIIb oder IVb überführt.

12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel IIIc (cis) oder der Formel IVc (trans)

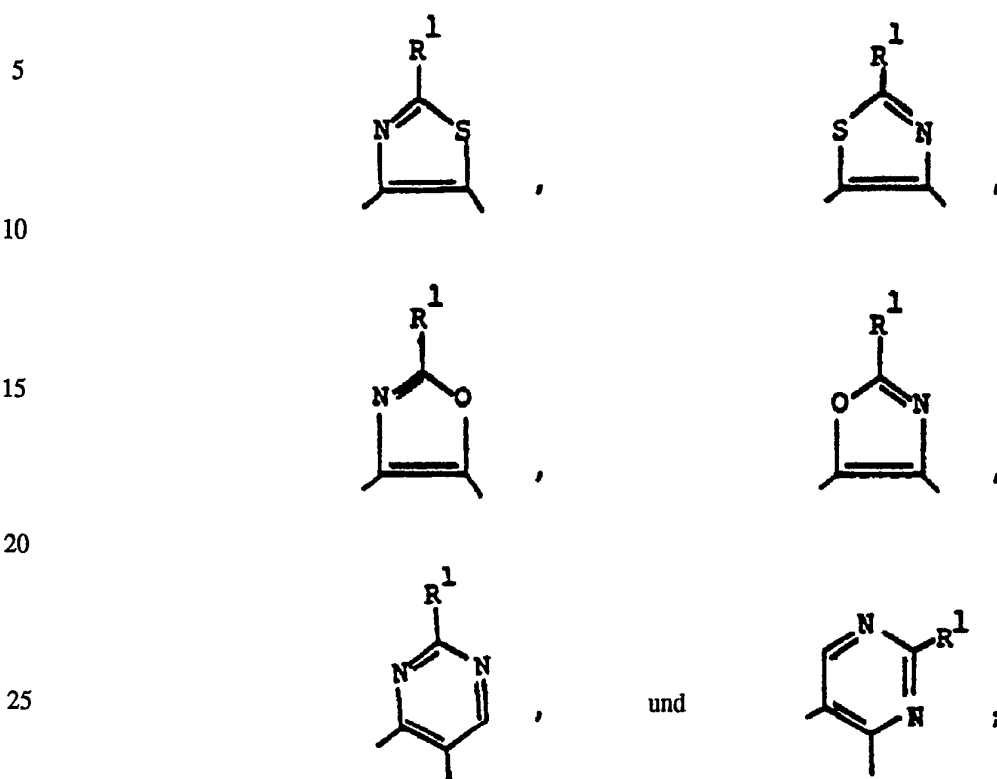


IIIc



IVc

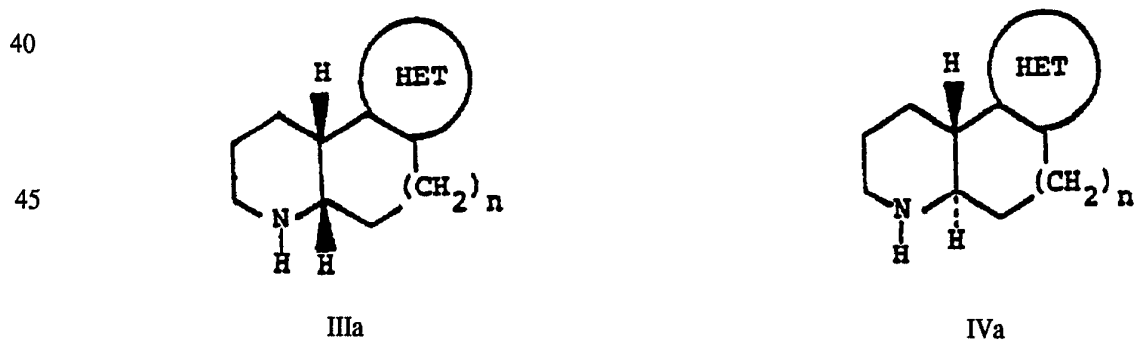
worin HET einen der nachstehenden Ringe darstellt:



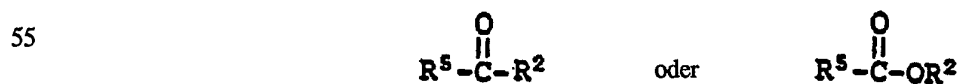
30

35

$R-C(=O)-OR^2$, worin R^2 Alkyl ist, bedeutet; R^1 Wasserstoff, Alkyl, NH_2 oder NR^3R^4 , worin R^3 Wasserstoff oder Alkyl und R^4 $-C(=O)-R^2$ oder $-C(=O)-OR^2$, worin R^2 Alkyl oder Aralkyl ist, bedeutet; $n = 0, 1$ oder 2 ; und entsprechende geometrische und optische Isomere davon; oder ein pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz davon, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel IIIa oder der Formel IVa



worin HET und n wie oben definiert sind, mit einer Verbindung der Formel



worin R^5 ein Halogen, wie Chlor oder Brom oder eine andere Abgangsgruppe bedeutet, und R^2 wie oben definiert ist, kontaktiert; und gegebenenfalls das racemische Gemisch der Formeln IIIc oder IVc auf konventionelle Weise unter Verwendung einer optisch aktiven Säure in die Enantiomeren, zu Verbindungen der Formeln (+)IIIc oder (-)IIIc oder (+)IVc oder (-)IVc trennt; und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formeln IIIc oder IVc auf konventionelle Weise in ein entsprechendes pharmazeutisch verträgliches Säureadditionssalz überführt und gegebenenfalls das entsprechende pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalz auf konventionelle Weise in Verbindungen der Formeln IIIc oder IVc überführt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55