



**Ausschliessungspatent**

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

**201 682**

Int.Cl.<sup>3</sup>

3(51) C 07 D487/04

C 07 D471/04

**AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2328 426  
(31) P3032994.3

(22) 27.08.81  
(32) 02.09.80

(44) 03.08.83  
(33) DE

- (71) siehe (73)  
(72) HURNAUS, RUDOLF, DR. DIPL.-CHEM.; GRISS, GERHART, DR. DIPL.-CHEM.; SAUTER, ROBERT, DR. DIPL.-CHEM.; GRELL, WOLFGANG, DR. DIPL.-CHEM.; DE; KOBINGER, WALTER, PROF.-DR.; PICHLER, LUDWIG, DR.; AT;  
(73) DR. KARL THOMAE GMBH, BIBERACH AN DER RISS, DE  
(74) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

**(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG NEUER PYRAZINE**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Pyrazine mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Verbindungen, die für die Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen, pectanginösen Beschwerden sowie zur Herzfrequenzsenkung geeignet sind. Erfindungsgemäß werden neue Pyrazine der allgemeinen Formel I hergestellt, worin beispielsweise bedeuten: A und B gleich oder verschieden eine ggf. durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methyl- oder Äthylengruppe, R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe (4-6 C-Atome), Cycloalkylgruppe (3-7 C-Atome), Alkenylgruppe (3-6 C-Atome) u. a.; einer der Reste R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> eine Aminogruppe, der andere Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe (1-3 C-Atome), eine Alkoxygruppe (1-3 C-Atome) u. a., sowie die physiologisch verträglichen Säureadditionssalze dieser Verbindungen. Formel I

232842 6

Berlin, 25. 1. 1982

AP C 07 D / 232 842

59 580 11

-1-

## Verfahren zur Herstellung neuer Pyrazine

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Pyrazine für die Anwendung als Arzneimittel.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Herzfrequenzsenkende Wirkung.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aus der DD-PS 92 722 sind bereits Thiazolo- und Oxazolo- $\bar{5},4\text{-d}$ azepine und deren Säureadditionssalze bekannt. Diese weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere blutdrucksenkende und/oder hustenstillende Wirkungen.

### Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen, die zur Behandlung von Herz- und Kreislaufkrankungen, pectanginösen Beschwerden sowie zur Herzfrequenzsenkung geeignet sind.

### Darlegung des Wesens der Erfindung

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

Erfindungsgemäß werden neue Pyrazine der allgemeinen Formel

29. JAN 1982 10:00

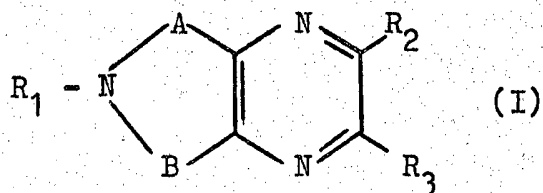
232842 6

25. 1. 1982

AP C 07 D / 232 842

59 580 11

~~2~~  
-1-



hergestellt sowie deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze mit anorganischen oder organischen Säuren.

232842 6

- <sup>3</sup>/<sub>2</sub> -

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

A und B, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylen- oder Äthylengruppe,

5 R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkyl- oder Alkanoylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, welche jeweils durch eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom  
0 substituierte Phenylgruppe substituiert sein kann, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Aralkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen oder die Phenylgruppe,

einer der Reste R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> eine Aminogruppe und  
5 der andere der Reste R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder Halogenphenylgruppe.

0 Für die bei der Definition der Reste A, B und R<sub>1</sub> bis R<sub>3</sub> eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise

für A und B jeweils die Bedeutung der Methylen-, Methylmethylen-, Äthylmethylen-, Propylmethylen-, Isopropylmethylen-, Äthylen-, Methylmethylen-, Äthyläthylen-, Propyläthylen-  
5 oder Isopropyläthylengruppe,

für  $R_1$  die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Butyl-(2)-, tert. Butyl-, Pentyl-, Isopentyl-, Neopentyl-, tert. Pentyl-, Hexyl-, Allyl-, Crotonyl-, Penten-(2)-yl-, Hexen-(2)-yl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Benzyl-, Fluorbenzyl-, Chlorbenzyl-, Brombenzyl-, 1-Phenyläthyl-, 1-(Fluorphenyl)-äthyl-, 1-(Chlorphenyl)-äthyl-, 1-(Bromphenyl)-äthyl-, 2-Phenyläthyl-, 2-(Fluorphenyl)-äthyl-, 2-(Chlorphenyl)-äthyl-, 2-(Bromphenyl)-äthyl-, 1-Phenylpropyl-, 2-Phenylpropyl-, 3-Phenylpropyl-, 1-(Fluorphenyl)-propyl-, 1-(Chlorphenyl)-propyl-, 2-(Chlorphenyl)-propyl-, 2-(Bromphenyl)-propyl-, 3-(Fluorphenyl)-propyl-, 3-(Chlorphenyl)-propyl-, 3-(Bromphenyl)-propyl-, Formyl-, Benzoyl-, Fluorbenzoyl-, Chlorbenzoyl-, Brombenzoyl-, Acetyl-, Phenylacetyl-, Fluorphenylacetyl-, Chlorphenylacetyl-, Bromphenylacetyl-, Propionyl-, 2-Phenylpropionyl-, 3-Phenylpropionyl-, 2-(Fluorphenyl)-propionyl-, 2-(Chlorphenyl)-propionyl-, 3-(Chlorphenyl)-propionyl-, 3-(Bromphenyl)-propionyl-, Methoxycarbonyl-, Äthoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Methylbenzyloxycarbonyl-, Äthylbenzyloxycarbonyl- oder Phenylgruppe,

für einen der Restes  $R_2$  oder  $R_3$  die der Aminogruppe und

für den anderen der Reste  $R_2$  oder  $R_3$  die des Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Methoxycarbonyl-, Äthoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Phenyl-, Fluorphenyl-, Chlorphenyl- oder Bromphenylgruppe in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A und B, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine Methylen-, Äthylen- oder Methyläthylengruppe,

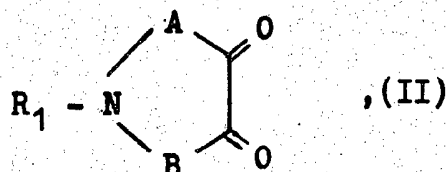
- 5 R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine durch eine Phenyl- oder Chlorphenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Chlorphenylgruppe substituierte Formyl- oder Acetylgruppe, eine Äthoxycarbonyl- oder Phenylgruppe,
- R<sub>2</sub> ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Äthyl-, Methoxy-, Phenyl- oder Äthoxycarbonylgruppe und
- 10 R<sub>3</sub> eine Aminogruppe bedeuten, und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Säuren.
- 15 Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen
- A und B jeweils eine Äthylengruppe,
- R<sub>1</sub> eine Methyl-, Äthyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder Allylgruppe,
- R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom und
- 20 R<sub>3</sub> eine Aminogruppe bedeuten, und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

232842 6

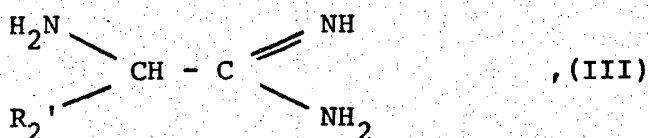
- 5 -

a) Umsetzung eines gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Diketons der allgemeinen Formel



in der

A, B und  $\text{R}_1$  wie eingangs definiert sind, mit einem 2-Aminoacetamidin der allgemeinen Formel



in der

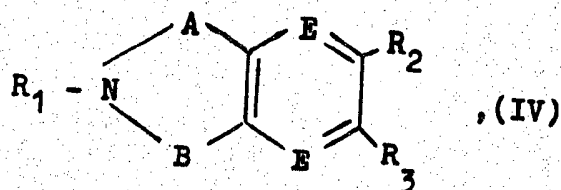
$\text{R}_2'$  ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder Halogenphenylgruppe bedeutet.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Isopropanol, Wasser/Methanol oder Wasser/Dioxan vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumkarbonat, Natriumhydroxid oder Pyridin, welches gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, bei Temperaturen zwischen  $-50$  und  $100^\circ\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $-30$  und  $50^\circ\text{C}$ , durchgeführt.

b) Reduktion eines gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Pyrazin-N-oxids der allgemeinen Formel

232842 6

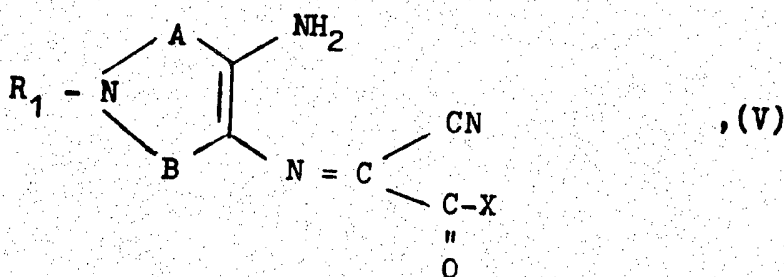
- 7 -  
- 6 -



in der  
 $R_1$  bis  $R_3$ , A und B wie eingangs definiert sind,  
 einer der Reste E eine N-Oxidgruppe und der andere der Reste  
 E ein Stickstoffatom oder eine N-Oxidgruppe darstellen.

5 Die Reduktion wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie  
 Wasser, Wasser/Äthanol, Essigsäureäthylester oder Dimethyl-  
 formamid zweckmäßigerweise mit Wasserstoff in Gegenwart eines  
 Hydrierungskatalysators wie Platin oder Palladium/Kohle, mit  
 Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure,  
 10 mit reduzierenden Salzen wie Natriumdithionit, oder mit einem  
 Phosphortrihalogenid wie Phosphortrichlorid bei Temperaturen  
 zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen  
 25-100°C, durchgeführt.

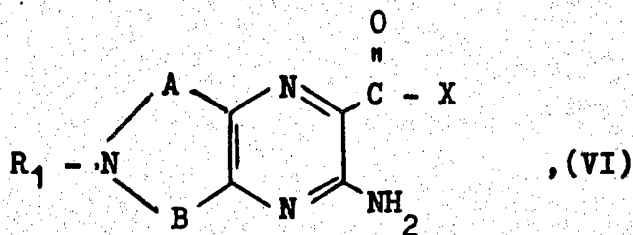
15 c) Cyclisierung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebil-  
 deten Verbindung der allgemeinen Formel





in der

$R_1$ , A und B wie eingangs definiert sind und X eine Alkoxygruppe darstellt, gewünschtenfalls anschließende Hydrolyse und Decarboxylierung einer erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel



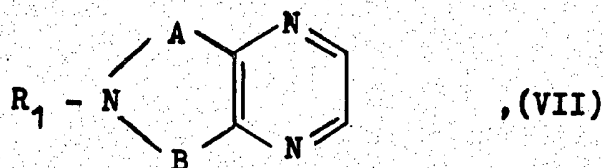
in der

$R_1$ , A und B wie eingangs definiert sind und X wie oben definiert ist.

Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Äthanol oder Dioxan vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie einem Alkalialkoholat, z.B. Kalium-tert.butylat, bei Temperaturen zwischen  $-20$  und  $50^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $0$  und  $25^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt.

Die anschließende Hydrolyse und Decarboxylierung wird in Gegenwart einer Säure wie Bromwasserstoffsäure oder Schwefelsäure, z.B. 80%iger Schwefelsäure, bei Temperaturen zwischen  $50$  und  $250^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $100$  und  $200^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt.

20 d) Umsetzung eines Pyrazins der allgemeinen Formel

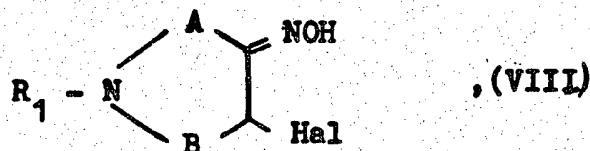


in der

R<sub>1</sub>, A und B wie eingangs definiert sind, mit einem Alkaliamid.

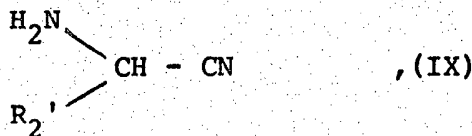
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Xylol, Tetralin oder Dimethylanilin, gegebenenfalls in einem Druckgefäß, vorzugsweise mit Natriumamid oder Kaliumamid bei Temperaturen zwischen 100 und 250°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 150 und 200°C, durchgeführt.

e) Umsetzung eines gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Oxims der allgemeinen Formel



in der

R<sub>1</sub>, A und B wie eingangs definiert sind und Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatome darstellt, mit einem α-Amino-acetonitril der allgemeinen Formel



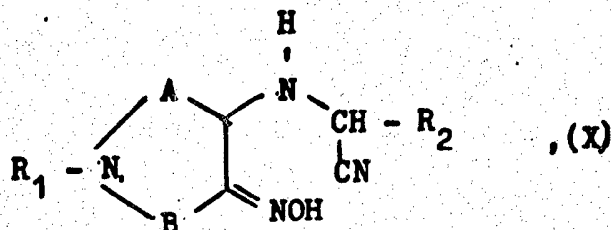
in der

R<sub>2</sub>' ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder Halogenphenylgruppe bedeutet.

232842 6 - 8 -

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Wasser/Methanol, Isopropanol, Chloroform oder Dioxan vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Triäthylamin oder Pyridin, wobei die letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, bei Temperaturen zwischen  $-50$  und  $100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen  $-30$  und  $50^{\circ}\text{C}$ , durchgeführt.

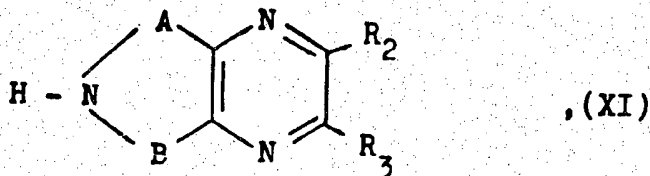
Eine während dieser Umsetzung im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_1$ ,  $R_2$ , A und B wie eingangs definiert sind, kann gegebenenfalls anschließend auch in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels wie Polyphosphorsäure, welche gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen kann, cyclisiert werden.

f) Umsetzung eines Pyrazins der allgemeinen Formel



in der

$R_2$ ,  $R_3$ , A und B wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



5 in der

$R_1'$  mit Ausnahme des Wasserstoffatoms und der Phenylgruppe die für  $R_1$  eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und Y eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt.

10 Bedeutet  $R_1'$  eine der eingangs erwähnten Alkyl-, Phenylalkyl-, Cycloalkyl- oder Alkenylgruppen, so kommt beispielsweise für Y die Bedeutung eines Halogenatoms oder einer Sulfonyloxygruppe, z.B. die eines Chlor-, Brom- oder Jodatoms, die einer Methylsulfonyloxy-, Methoxysulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe in Betracht.

15 Bedeutet  $R_1'$  eine der eingangs erwähnten Alkanoyl-, Phenylalkanoyl-, Benzoyl- oder Alkoxy-carbonylgruppen, so kommt beispielsweise für Y die Bedeutung eines Halogenatoms, einer Aryloxygruppe oder einer Gruppe der Formel  $-O-COR_1'$ , z.B. die eines Chlor- oder Bromatoms, die einer Phenoxy-, Nitrophenoxy-, Acetoxy- oder Äthoxycarbonyloxygruppe, in Betracht.

20 Bedeutet  $R_1'$  eine der eingangs erwähnten Alkylgruppen, so kommt für Y auch die Bedeutung der Hydroxygruppe in Betracht.

25 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Chloroform, Dimethylformamid oder Dimethylsulfid gegebenenfalls in Gegenwart eines säurebindenden Mittels wie Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Kalium-tert.butylat, Triäthylamin, N-Äthyl-diisopropylamin oder Pyridin, wobei die letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, 30 bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Tem-

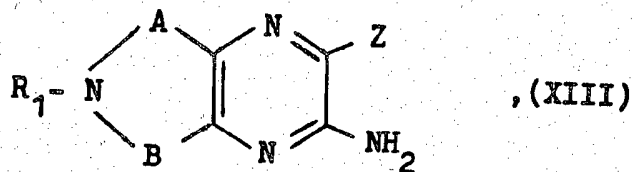
232842 6

- 11 -

peraturen zwischen 20 und 110°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

5 Bedeutet Y die Hydroxygruppe, so wird die Umsetzung in Gegenwart von Raney-Nickel vorzugsweise bei der Siedetemperatur des zweckmäßigerweise als Lösungsmittel verwendeten Alkohols der Formel  $R_1'OH$  durchgeführt.

g) Umsetzung eines Pyrazins der allgemeinen Formel



10 in der  $R_1$ ,  $A$  und  $B$  wie eingangs definiert sind und  $Z$  eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



15 in der  $R_2''$  eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, oder deren Alkalisalzen.

20 Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Dimethylformamid, Dioxan oder Dichlorbenzol, vorzugsweise jedoch in einem Überschuß der eingesetzten Verbindung der allgemeinen Formel XIV, gegebenenfalls in einem Druckgefäß und vorzugsweise in Gegenwart einer Alkalibase bei Temperaturen zwischen 50 und 200°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 65 und 175°C, durchgeführt.

- Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Halogenphenylgruppe substituierte Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 4 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen darstellt, so kann diese mittels Hydrolyse und gegebenenfalls anschließender Decarboxylierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Wasserstoffatom darstellt, übergeführt werden und/oder
- 10 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Halogenphenylgruppe substituierte Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoff-  
15 atomen darstellt, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Halogenphenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, übergeführt werden und/oder
- 20 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituierte Benzylgruppe darstellt, so kann diese durch Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester und anschließend mit Eisessig/Bromwasserstoff in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  
25  $R_1$  ein Wasserstoffatom darstellt, übergeführt werden und/oder
- eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  ein Wasserstoffatom und  $R_3$  eine Aminogruppe darstellt, so kann diese mittels Halogenierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  ein Halogenatom darstellt, überge-  
30 führt werden.

Die nachträgliche Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Trifluoressigsäure oder in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, oder auch ohne Lösungsmittel durchgeführt.

Die gegebenenfalls anschließende Decarboxylierung wird durch Erhitzen zweckmäßigerweise des erhaltenen Alkalisalzes oder durch Erhitzen in einer starken Säure, z.B. in konzentrierter Salzsäure, auf Temperaturen zwischen 80 und 250°C, vorzugsweise jedoch zwischen 100 bis 200°C, durchgeführt.

Die nachträgliche Reduktion wird vorzugsweise mit einem komplexen Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die nachträgliche Umsetzung mit einem Chlorameisensäurebenzylester wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Chloroform, Methylenchlorid, Benzol, gegebenenfalls unter Zusatz von Triäthylamin, Pyridin oder N-Äthyl-diisopropylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C und die anschließende Abspaltung des eingeführten Kohlensäureesterrestes vorzugsweise durch Erhitzen in Eisessig/Bromwasserstoff, z.B. auf 100°C, durchgeführt.

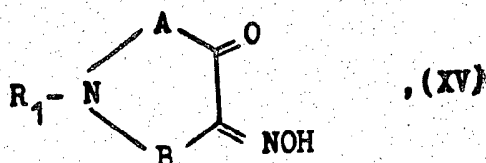
Die nachträgliche Halogenierung wird mit einem Halogenierungsmittel wie Chlor oder Brom vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Eisessig oder Chloroform gegebenenfalls unter Zusatz von Pyridin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt.

Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich ferner in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren überführen. Als Säuren kommen hierbei beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure oder Fumarsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XIV sind teilweise literaturbekannt bzw. man erhält diese nach an sich bekannten Verfahren.

- 10 So erhält man beispielsweise ein Diketon der allgemeinen Formel II durch Umsetzung eines entsprechenden Tetrahydro-bis-(tri-alkylsilyloxy)-azepins in einem Lösungsmittel wie Methanol, Tetrachlorkohlenstoff, Pyridin und/oder Dioxan mit Brom, Kupfer-II-acetat oder Luftsauerstoff zwischen 0 und 100°C oder durch
- 15 Selendioxid-Oxidation eines entsprechenden Hexahydro-azepinons.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formel IV erhält man beispielsweise durch Umsetzung eines entsprechenden Oxims der allgemeinen Formel



in der

- 20 R<sub>1</sub>, A und B wie eingangs definiert sind, mit einem entsprechenden Amino-acetonitril in Gegenwart einer Base wie Triäthylamin, Pyridin oder N-Äthyl-diisopropylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen Raumtempera-



tur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die hierfür erforderliche Verbindung der allgemeinen Formel XV erhält man durch Umsetzung eines entsprechenden Azepinons mit einem Alkylnitrit, z.B. mit tert. Butylnitrit, in einem Lösungsmittel wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen -50 und 25°C. Die hierfür benötigten Azepinone sind literaturbekannt (siehe A. K. Jokoo et al. Bull. Chem. Soc. Japan 29, 631 (1959) und US-PS 3 987 047) bzw. die hierfür benötigten Tetrahydro-4,5-bis(trimethylsilyloxy)-azepine erhält man durch Acyloin-Kondensation der entsprechenden Dicarbonsäurediester mit Natrium in Gegenwart von Chlor-trimethylsilan (siehe J. org. Chem. 42, 24 (1977) oder Synthesis 236, (1971)).

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formel V erhält man durch Umsetzung eines entsprechenden Enamins, welches man beispielsweise durch Umsetzung eines entsprechenden Azepinons mit Morpholin erhält, mit einem O-(p-Toluolsulfonyl)-isonitrosocyanessigsäure-äthylester und anschließend mit Ammoniak.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formel VIII erhält man beispielsweise durch Halogenierung eines entsprechenden Azepinons, durch Umsetzung des so erhaltenen Hydrogenhalogenids mit jeweils einem Äquivalent Hydroxylaminhydrochlorid und Natriumäthylat, wobei das Hydrohalogenid einer Verbindung der allgemeinen Formel VIII erhalten wird.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formel XI oder XIII erhält man durch Kondensation eines entsprechenden Diketons mit einem entsprechenden 2-Amino-acetamidin und gegebenenfalls anschließende Hydrolyse und/oder Halogenierung.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf,

232842 6

insbesondere neben einer Beeinflussung des Blutdrucks eine starke herzfrequenzsenkende Wirkung.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

- 5 A = 7-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-dihydrochlorid,
- B = 7-Allyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-dihydrochlorid,
- C = 2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-7-methyl-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-dihydrochlorid,
- 10 D = 7-Äthyl-2-amino-3-brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-hydrochlorid,
- E = 7-Äthyl-2-amino-3-chlor-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-hydrochlorid,
- 15 F = 7-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-3-methyl-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-dihydrochlorid,
- G = 6-Äthyl-2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-b]pyrazin-dihydrochlorid  
und
- 20 H = 2-Amino-7-cyclopropyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-hydrochlorid

auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt untersucht:

1. Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz

Methodik:

25 An der intakten, narkotisierten Ratte werden die Kreislaufveränderungen nach intravenöser Injektion der Testsubstanzen registriert.

232842 6

- 18 -  
- 17 -Versuchsbeschreibung:

Männliche Ratten im Gewicht von 120 - 360 g werden mit Pentobarbital (70 mg/kg) narkotisiert. Die Tiere atmen spontan über eine eingebundene Trachealkanüle. Die Blutdruckmessung erfolgt aus einer A. carotis mit Hilfe eines elektro-mechanischen Druckwandlers; die Pulswelle triggert einen Tachographen, der kontinuierlich die Herzfrequenz registriert. Beide Parameter werden auf einem Polygraphen aufgezeichnet. Testsubstanzen werden über einen Katheter in eine V. jugularis injiziert.

Die zu untersuchenden Substanzen führten mit 3 mg/kg i.v. nach kurzdauernder initialer Blutdrucksteigerung zu längerdauernder Drucksenkung. Die Herzfrequenz war ausgeprägt und langdauernd gesenkt. Die maximalen Werte sind aus der nachstehenden Tabelle zu entnehmen:

Substanz	Dosis mg/kg i.v.	Blutdruck in mm Hg		Herzfrequenzsenkung Schläge/Minute
		pressorische Phase	depressorische Phase	
A	3	+ 61	- 20	- 116
B	3	+ 40	- 20	- 122
C	3	+ 26	- 36	- 105
D	3	+ 50	- 5	- 55
E	3	+ 32	- 11	- 70
F	3	+ 38	- 10	- 78
G	3	+ 6	- 41	- 145
H	3	+ 51	- 28	- 110

## 2. Wirkung an praesynaptischen $\alpha$ -Adrenoceptoren: Hemmung der elektrisch ausgelösten Tachycardie

### Methodik:

5 Am adrenergen Nervenende existiert ein Autoregulationssystem der Noradrenalinfreisetzung. Erregung praesynaptischer  $\alpha$ -Adrenorezeptoren wirkt hemmend auf die Noradrenalinfreisetzung und damit einschränkend auf die adrenerge Neurotransmission. Dementsprechend wird bei Stimulierung dieser "feedback Rezeptoren" der Effekt einer gegebenen adrenergen

10 Reizung am Erfolgsorgan abgeschwächt werden.

Am Modell der elektrisch gereizten Spinalratte wird die am Herzen elektrisch induzierte Tachykardie durch praesynaptisch  $\alpha$ -mimetisch wirksame Substanzen abgeschwächt.

### Versuchsbeschreibung:

15 Männliche Ratten im Gewicht von 350 - 400 g werden mit Pentobarbital (50 mg/kg i.p.) narkotisiert, vagotomiert, mit Atropin (1 mg/kg s.c.) behandelt und trachealkanüliert. Nach Enukleation eines Auges wird die Orbita durchstoßen, das Gehirn zerstört und ein Metallstab durch den Wirbelkanal vorgeschoben. Die Tiere werden künstlich beatmet und mit Gallamin (4 mg/kg i.v.) vorbehandelt. Der verwendete Metallstab hat einen Durchmesser von 2,5 mm und ist isoliert (einbrenn-

20 emalliert). Vom 7. - 8. cm von der Spitze gemessen ist der Stab blank. Dieses blanke Stück kommt beim Verschieben des Stabes auf Höhe des letzten Hals- und ersten Brustwirbels zu liegen. Gegen eine Gegenelektrode, die in die Nackenhaut der Tiere eingestochen wird, wird mittels eines Stimulators supramaximal gereizt (Rechteckimpulse 50V, 2 ms; , 0,2 Hz; Reizdauer 25 s.

30 Der Blutdruck wird aus einer A. carotis mittels elektro-mechanischem Druckwandler gemessen. Die Pulswelle triggert einen Tachographen, der kontinuierlich die Herzfrequenz wiedergibt. Beide Signale werden auf einem Mehrkanalschreiber registriert.

232842 6

- 20 -  
- 19 -

Es wird die Dosis ( $D_{50}$ ) angegeben, welche die elektrisch induzierte Tachykardie um 50 % hemmt.

Substanz	Hemmung der elektrisch ausgelösten Tachykardie $D_{50}$
A	28 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.
G	670 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.v.

3. Wirkung an postsynaptischen  $\alpha$ -Adrenoceptoren: Blutdrucksteigerung an der Spinalratte:

Methodik:

Am Modell der Spinalratte wird die nach Erregung postsynaptischer  $\alpha$ -Adrenorezeptoren eintretende Blutdrucksteigerung gemessen.

Versuchsbeschreibung:

Männliche Ratten im Gewicht von 200-250 g werden narkotisiert (1,2 g/kg Urethan i.p., 1 mg/kg Atropin s.c.).

Dann erfolgt Eröffnung des Rückenmarkkanals. Anschließend werden bei  $C_1$  das Rückenmark durchtrennt und die Medulla oblongata und Gehirn mit einer Metallsonde zerstört. Die Tiere werden künstlich beatmet; in eine Jugularvene wird ein Polyäthylen-Katheter eingebunden, die Registrierung des Blutdrucks erfolgt aus einer A. carotis mittels Statham-Element an einem Grass-Polygraphen.

Es wird die Dosis ( $D_{30}$ ) angegeben, welche den arteriellen Blutdruck um 30 mmHg steigert.

232842 6

25. 1. 1982

AP G 07 D / 232 842

59 580 11

- 21 -  
- 20 -

Substanz	Blutdrucksteigernde Wirkung D <sub>30</sub>
A	480 µg/kg i.v.
B	2,6 mg/kg i.v.
G	1,4 mg/kg i.v.

#### 4. Akute Toxizität:

Die akute Toxizität der zu untersuchenden Substanzen wurde an Mäusen nach oraler bzw. intravenöser Gabe bestimmt (Beobachtungszeit: 14 Tage):

Substanz	LD <sub>50</sub>
A	215 mg/kg i.v. 1 250 mg/kg p.o.

Auf Grund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen, pectangiösen Beschwerden sowie zur Senkung der Herzfrequenz. Hierzu lassen sich diese, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, in die üblichen galenischen Zubereitungsformen wie Dragees, Tabletten, Kapseln, Suppositorien oder Lösungen einarbeiten. Die Einzeldosis beträgt hierbei am Erwachsenen 0,2 bis 10 mg, vorzugsweise 0,2 bis 5 mg, 1 bis 3 x täglich.

#### Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

232842 6

- <sup>22</sup>  
21 -Beispiel A

7-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-1-oxid-dihydrochlorid

---

19 g (0,16 Mol) Kalium-tert.butylat werden in 200 ml absolutem  
5 Tetrahydrofuran vorgelegt. Bei  $-40^{\circ}\text{C}$  gibt man 23 g (0,16 Mol)  
1-Äthyl-hexahydro-azepinon-4 und anschließend 19,2 ml tert.-  
Butylnitrit tropfenweise zu. Nach Stehen über Nacht bei  $0-10^{\circ}\text{C}$   
fügt man eine Lösung von 20 g (0,217 Mol) Aminoacetonitril-  
hydrochlorid und 30 g N-Äthyl-diisopropylamin in 200 ml Chloro-  
10 form zu. Dann kocht man 4 Stunden am Rückfluß, filtriert, engt  
ein und isoliert aus dem angefallenen Isomerengemisch durch  
Kieselgelchromatographie mit Aceton/konz. Ammoniak 95:5 als  
Fließmittel die gewünschte Verbindung. Anschließend wird in  
Äthanol das Dihydrochlorid mit äthanolischer Salzsäure gefällt.

15 Ausbeute: 1,5 g (3,3 % der Theorie),

Schmelzpunkt:  $227^{\circ}\text{C}$  (Zers.).

Ber.: C 42,71 H 6,45 N 19,92 Cl 25,22

Gef.: 42,60 6,68 19,63 24,60

Beispiel B

20 2-Amino-7-benzyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-  
1-oxid

---

Hergestellt aus 1-Benzyl-hexahydro-azepinon-4 durch Oximierung  
mit tert. Butylnitrit und anschließende Umsetzung mit Amino-  
acetonitril analog Beispiel A.

25 Ausbeute: 4,6 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: Molpeak m/e = 270

Gef.: Molpeak m/e = 270

23  
- 22 -  
232842 6

Beispiel C

7-Acetyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-1-oxid

5 Hergestellt analog Beispiel A aus 1-Acetyl-hexahydro-azepin-on-4 durch Oximierung mit tert. Butylnitrit und anschließende Umsetzung mit Aminoacetonitril.

Ausbeute: 9,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: Molpeak  $m/e = 222$

10 Gef.: Molpeak  $m/e = 222$

Beispiel D

2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-7-pyrazino[2,3-d]azepincarbon-säure-äthylester-1-oxid

15 Hergestellt analog Beispiel A aus Hexahydro-azepin-4-on-1-carbonsäure-äthylester durch Oximierung mit tert. Butylnitrit und anschließende Umsetzung mit Aminoacetonitril.

Ausbeute: 11,8 % der Theorie,

Schmelzpunkt:  $< 20^{\circ}\text{C}$ .

Ber.: Molpeak  $m/e = 252$

20 Gef.: Molpeak  $m/e = 252$



232842 6

- <sup>24</sup>/<sub>23</sub> -Beispiel 17-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-dihydrochlorid

7,5 g (25 mMol) 1-Äthyl-2,3,6,7-tetrahydro-4,5-bis(trimethyl-  
 5 silyloxy)-azepin werden in 100 ml absolutem Dioxan gelöst und  
 unter Kühlung mit einer Lösung von 4 g (25 mMol) Brom in 50 ml  
 absolutem Dioxan tropfenweise versetzt. Die so erhaltene Re-  
 aktionsmischung wird nach Zugabe von 8 ml absolutem Pyridin  
 unter Eiskühlung und kräftigem Rühren zu einer Lösung von 4,8 g  
 10 (40 mMol) 2-Amino-acetamidin-dihydrochlorid in 200 ml Wasser  
 getropft. Man rührt noch 5 Stunden bei Raumtemperatur nach,  
 engt dann ein, stellt mit 2N Natronlauge stark alkalisch und  
 extrahiert mit Chloroform. Nach dem Trocknen der Extrakte über  
 Natriumsulfat wird eingeengt und mit Petroläther digeriert. Das  
 15 nach Abdekantieren zurückbleibende Öl wird in Äthanol gelöst und  
 als Dihydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 3,70 g (56 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 236°C (Zers.).

Ber.:	C	45,29	H	6,84	N	21,13	Cl	26,74
20 Gef.:		45,61		6,96		21,47		26,45

Beispiel 22-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-7-methyl-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2,3,6,7-Tetrahydro-1-methyl-  
 25 4,5-bis(trimethylsilyloxy)-azepin und 2-Amino-acetamidin-dihydro-  
 bromid.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 224°C (Zers.).

Ber.:	C	43,04	H	6,42	N	22,31	Cl	28,23
30 Gef.:		43,51		6,51		21,30		27,95

232842 6

25  
- 24 -

Beispiel 3

2-Amino-7-benzyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin

- 70 g (0,193 Mol) 1-Benzyl-2,3,6,7-tetrahydro-4,5-bis(trimethylsilyloxy)-azepin werden in 900 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und unter Rühren und Kühlung mit 28,8 g (0,18 Mol) Brom in 80 ml Tetrachlorkohlenstoff tropfenweise versetzt. Nach dem Einengen wird in 400 ml Methanol aufgenommen, mit 100 g Eis versetzt und 41,1 g (0,175 Mol) 2-Amino-acetamidin-dihydrobromid zugefügt. Dann tropft man bei 0-5°C langsam 2N Natronlauge zu. Sobald ein konstanter pH-Wert von 5 erreicht ist, läßt man 24 Stunden im Kühlschrank stehen. Danach wird eingeengt, in Wasser aufgenommen, filtriert und mit Natronlauge alkalisch gestellt. Man saugt den ausgefallenen gelbbraunen Kristallbrei ab und trocknet im Vakuum.
- Ausbeute: 9,1 g (20,4 % der Theorie),  
Schmelzpunkt: 112°C.
- Aus dem wässrigen Filtrat werden durch Extraktion mit Methylenechlorid und anschließende Säulenreinigung an Kieselgel mit Methanol/Methylenechlorid = 3:1 als Fließmittel noch weitere 5,3 g (11,9 % der Theorie) erhalten.
- |       |   |       |   |      |   |       |
|-------|---|-------|---|------|---|-------|
| Ber.: | C | 70,84 | H | 7,13 | N | 22,03 |
| Gef.: |   | 70,55 |   | 7,05 |   | 21,98 |

Beispiel 4

2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-7-isopropyl-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-dihydrochlorid

- Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2,3,6,7-Tetrahydro-1-isopropyl-4,5-bis(trimethylsilyloxy)-azepin und 2-Amino-acetamidin-dihydrobromid.
- Ausbeute: 46 % der Theorie,  
Schmelzpunkt: 222-224°C.
- |       |   |       |   |      |   |       |    |       |
|-------|---|-------|---|------|---|-------|----|-------|
| Ber.: | C | 47,32 | H | 7,22 | N | 20,07 | Cl | 25,40 |
| Gef.: |   | 47,32 |   | 7,65 |   | 19,88 |    | 25,30 |

232842 6

- 26 -  
- 25 -Beispiel 52-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-7-propyl-5H-pyrazino[2,3-d]azepin

Hergestellt analog Beispiel 1 aus 2,3,6,7-Tetrahydro-1-propyl-4,5-bis(trimethylsilyloxy)-azepin und 2-Amino-acetamidin-dihydro-  
5 bromid.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 149°C.

Ber.: C 64,03 H 8,79 N 27,16

Gef.: 63,80 8,75 27,19

10 Beispiel 67-Allyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Allyl-2,3,6,7-tetrahydro-4,5-bis(trimethylsilyloxy)-azepin und 2-Amino-acetamidin-dihydrobromid analog Bei-  
15 spiel 1.

Ausbeute: 26 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 272°C (Zers.).

Ber.: C 47,66 H 6,55 N 20,21 Cl 25,58

Gef.: 47,50 6,39 20,12 25,55

20 Beispiel 72-Amino-7-butyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin

Hergestellt aus 1-Butyl-2,3,6,7-tetrahydro-4,5-bis(trimethylsilyloxy)-azepin und 2-Amino-acetamidin-dihydrobromid analog  
Beispiel 3.

25 Ausbeute: 11,3 g (21,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 140-142°C.

Ber.: C 65,42 H 9,15 N 25,44

Gef.: 65,23 9,13 25,56

232842 6

<sup>27</sup>  
- 26 -

Beispiel 8

2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-7-isobutyl-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-  
dihydrochlorid

Hergestellt aus 2,3,6,7-Tetrahydro-1-isobutyl-4,5-bis(trimethyl-  
5 silyloxy)-azepin und 2-Amino-acetamidin-dihydrobromid analog  
Beispiel 3.

Ausbeute: 13 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 149-151°C.

Ber.: C 49,15 H 7,56 N 19,11 Cl 24,18

Gef.: 49,23 7,63 19,12 24,00

Beispiel 9

2-Amino-7-butyl-(2)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin

Hergestellt aus 1-Butyl-(2)-2,3,6,7-tetrahydro-4,5-bis(tri-  
methylsilyloxy)-azepin und 2-Amino-acetamidin-dihydrobromid  
15 analog Beispiel 3.

Ausbeute: 15 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 113°C.

Ber.: C 65,42 H 9,15 N 25,43

Gef.: 65,85 8,99 25,64

10 Beispiel 10

2-Amino-7-tert.butyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]-  
azepin

Hergestellt aus 1-tert.Butyl-2,3,6,7-tetrahydro-4,5-bis(tri-  
methylsilyloxy)-azepin und 2-Amino-acetamidin-dihydrobromid  
5 analog Beispiel 3.

Ausbeute: 37 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 128°C.

Ber.: C 65,41 H 9,14 N 25,43

Gef.: 65,20 9,18 25,49

0 Schmelzpunkt des Dihydrochlorids: 190°C (Zers.).

232842 6

28  
- 27 -

Beispiel 11

2-Amino-7-cyclohexyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]-azepin

Hergestellt aus 1-Cyclohexyl-2,3,6,7-tetrahydro-4,5-bis(trimethylsilyloxy)-azepin und 2-Amino-acetamidin-dihydrobromid analog Beispiel 1.

Ausbeute: 35 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 167°C.

Ber.:	C	68,26	H	9,00	N	22,74
10 Gef.:		68,03		9,24		22,24

Beispiel 12

2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-7-phenyl-5H-pyrazino[2,3-d]azepin

35 g (0,1 Mol) 2,3,6,7-Tetrahydro-1-phenyl-4,5-bis(trimethylsilyloxy)-azepin werden in 750 ml Methanol 2 Stunden gekocht. Nach Zusatz von 60 g (0,3 Mol) Kupfer-II-acetat wird weitere 60 Minuten gekocht. Dann wird filtriert und eingengt. Der Einengungsrückstand wird mit Cyclohexan ausgekocht. Die Cyclohexanextrakte werden eingengt und nach Lösen in 250 ml Methanol mit 500 g Eis und 20,6 g (0,08 Mol) 2-Amino-acetamidin-dihydrobromid versetzt. Anschließend wird 2N Natronlauge zuge- tropft bis ein konstanter pH-Wert von 5 erreicht wird. Nach Stehen über Nacht im Kühlschrank wird eingengt, alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die getrockneten und eingengten Extrakte werden über Kieselgel mit Essigsäure- äthylester als Fließmittel chromatographiert.

Ausbeute: 1,7 g (8,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 95-97°C.

Ber.:	C	69,97	H	6,71	N	23,22
Gef.:		69,70		6,70		23,05

232842 6

- 28 -

Beispiel 132-Amino-7-(4-chlor-benzoyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino-  
[2,3-d]azepin

53 g (0,2 Mol) eines Gemisches von 1-(4-Chlor-benzoyl)-hexa-  
5 hydroazepin-4,5-dion und 1-(4-Chlorbenzoyl)-hexahydro-azepin-  
3,4-dion [hergestellt aus 1-(4-Chlorbenzoyl)-hexahydro-azepinon-  
4 durch Selendioxid-Oxidation in Dioxan/Wasser] und 47 g  
(0,2 Mol) 2-Amino-acetamidin-dihydrobromid werden in 700 ml  
Methanol gelöst und bei 5°C tropfenweise mit 200 ml 2N-Natron-  
10 lauge versetzt. Man rührt eine Stunde bei Raumtemperatur nach,  
engt dann ein und extrahiert nach Zusatz von weiterer Natron-  
lauge mit Chloroform. Die getrockneten Extrakte werden einge-  
engt und an Kieselgel in Essigsäureäthylester/Methanol 10:1  
chromatographiert. Die erhaltenen Kristalle werden mit Essig-  
15 säureäthylester digeriert und abgesaugt.

Ausbeute: 8,8 g (14,5 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 190-192°C.

Ber.: C 59,50 H 4,99 N 18,51 Cl 11,71

Gef.: 59,93 4,70 18,41 12,23

20 Beispiel 147-Acetyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin

Erhalten durch Umsetzung eines Gemisches von 1-Acetyl-hexa-  
hydro-azepin-4,5-dion und 1-Acetyl-hexahydro-azepin-3,4-dion  
(hergestellt aus 1-Acetyl-hexahydro-azepin-4-on durch Selen-  
25 dioxidoxidation in Dioxan/Wasser) mit 2-Amino-acetamidin-di-  
hydrobromid analog Beispiel 13.

Ausbeute: 17 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 205°C.

Ber.: C 58,23 H 6,84 N 27,17

30 Gef.: 58,01 6,51 26,88

232842 6

- 29 -<sup>30</sup>Beispiel 152-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-7-pyrazino[2,3-d]azepincarbon-  
säure-äthylester

Hergestellt durch Umsetzung eines Gemisches von Hexahydro-  
5 azepin-3,4-dion-1-carbonsäureäthylester und Hexahydro-azepin-  
4,5-dion-1-carbonsäure-äthylester (erhalten aus Hexahydro-  
azepin-4-on-1-carbonsäure-äthylester durch Selendioxid-Oxi-  
dation) mit 2-Amino-acetamidin-dihydrobromid analog Beispiel 13.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 135°C.

Ber.: C 55,91 H 6,89 N 23,71

Gef.: 56,18 6,87 23,40

Beispiel 162-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin

15 11,15 g (47,2 mMol) 2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-7-pyrazino-  
[2,3-d]azepincarbonensäure-äthylester werden in 300 ml Äthanol ge-  
löst und mit 30 g Kaliumhydroxid versetzt. Die Lösung wird zur  
Trockne eingedampft, und der Rückstand 3 Stunden auf 100°C er-  
hitzt. Anschließend wird mit Wasser aufgenommen und mit Hilfe

20 eines Schwerphasenperforators mit Chloroform extrahiert. Der  
Chloroformextrakt wird über eine Kieselgelsäule mit Chloroform/  
Methanol/konz. Ammoniak 24:12:1 als Fließmittel gereinigt.

Ausbeute: 3,6 g (46 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 138-140°C.

25 Ber.: C 58,51 H 7,37 N 34,11

Gef.: 58,68 7,28 33,95

232842 6

- 31 -  
- 38 -

Beispiel 17

2-Amino-7-(4-chlorbenzyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin

3,7 g (12,2 mMol) 2-Amino-7-(4-chlor-benzoyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin werden in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und tropfenweise einer Suspension von 2,8 g (73,3 mMol) Lithiumaluminiumhydrid zugefügt. Es wird 3 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, mit 2N Natronlauge überschüssiges Lithiumaluminiumhydrid zersetzt und vom Aluminat abfiltriert. Nach dem Einengen des Filtrats wird an Kieselgel mit Essigsäureäthylester/Methanol = 5:1 als Fließmittel chromatographiert. Anschließend wird in absolutem Äther gelöst und bis zur beginnenden Kristallisation eingengt.

Ausbeute: 1,5 g (43 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 158°C

Ber.: C 62,38 H 5,94 N 19,41

Gef.: 62,67 6,10 18,94

Beispiel 18

7-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepinmonohydrochlorid

Hergestellt aus 7-Acetyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid analog Beispiel 17 und anschließende Fällung als Monohydrochlorid.

Ausbeute: 28 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 247-251°C (Zers.).

Ber.: C 52,51 H 7,49 N 24,50 Cl 15,50

Gef.: 52,61 7,67 24,30 15,15



232842 6

Beispiel 19

7-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-  
dihydrochlorid

5 1,04 g (5 mMol) 7-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino-  
 [2,3-d]azepin-1-oxid werden in 15 ml Wasser und 15 ml Äthanol  
 gelöst und nach Zugabe von 2 g Natriumdithionit 30 Stunden am  
 Rückfluß gekocht, wobei jede Stunde weitere 0,5 g Natriumdithio-  
 nit in je 5 ml Wasser und 5 ml Äthanol zugefügt werden. Dann  
 wird eingengt, alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert.  
 10 Nach Kieselgelchromatographie wird in Äthanol mit äthanolischer  
 Salzsäure das Hydrochlorid gefällt.  
 Ausbeute: 0,45 g (34 % der Theorie),  
 Schmelzpunkt: 233°C (Zers.).

Beispiel 20

15 2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin

a) 2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-3,7-pyrazino[2,3-d]azepin-  
dicarbonsäurediäthylester

20 25,4 g (0,1 Mol) eines Isomerengemisches von 4-Morpholino-  
 2,5,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carbonsäureäthylester und  
 4-Morpholino-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carbonsäure-  
 äthylester werden bei Raumtemperatur zu einer Lösung von  
 14,8 g (50 mMol) O-(p-Toluolsulfonyl)-isonitrosocyanessig-  
 säureäthylester in 250 ml absolutem Äther getropft. Nach  
 25 Stehen über Nacht wird eingengt, in Methylenchlorid aufge-  
 nommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Na-  
 triumsulfat wird der Methylenchloridextrakt eingengt. Den  
 Rückstand versetzt man mit 300 ml gesättigter äthanolischer  
 Ammoniaklösung und läßt 24 Stunden stehen. Nach dem Ein-  
 engen wird an Kieselgel mit Essigester als Fließmittel chro-

232842 6

matographiert. Nach Digerieren mit wenig Äther wird abgesaugt und aus Acetonitril umkristallisiert.

Ausbeute: 1,6 g (10 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 166-168°C.

5 Ber.: C 54,53 H 6,54 N 18,17  
Gef.: 54,69 6,43 18,55

b) 2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin

10 1,6 g (5,2 mMol) 2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-3,7-pyrazino-  
[2,3-d]azepindicarbonsäure-diäthylester werden mit 20 ml  
80%iger Schwefelsäure 30 Minuten auf 180°C erhitzt. Dann  
wird abgekühlt, mit Sodalösung alkalisch gestellt und mit  
Chloroform mittels eines Perforators 24 Stunden extrahiert.  
Nach dem Trocknen des Chloroformextraktes wird an Kieselgel  
15 chromatographiert mit Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak =  
24:12:1 als Fließmittel.

Ausbeute: 0,1 g (11,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 137-139°C.

Beispiel 21

2-Amino-7-benzyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin

20 a) 7-Benzyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-  
hydrochlorid

25 10,9 g (30 mMol) 1-Benzyl-2,3,6,7-tetrahydro-4,5-bis(tri-  
methylsilyloxy)-azepin werden in 20 ml Äthylendiamin und  
30 ml Tetraäthylenglykoldimethyläther gelöst. Bei 120°C lei-  
tet man 8 Stunden lang Luft durch das Reaktionsgemisch. Dann  
gibt man auf Wasser und extrahiert mit Chloroform. Nach Ein-  
engen der getrockneten Chloroformextrakte wird an Kieselgel  
mit Methanol als Fließmittel chromatographisch gereinigt.  
Anschließend wird in Äthanol das Hydrochlorid gefällt.

232842 6

- <sup>34</sup>/<sub>33</sub> -

Ausbeute: 2,4 g (29 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 244-247°C.

Ber.: C 65,33 H 6,58 N 15,24 Cl 12,85

Gef.: 65,01 6,42 14,89 12,31

5 b) 2-Amino-7-benzyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin

2,4 g (0,01 Mol) 7-Benzyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino-  
[2,3-d]azepin werden in 20 ml Dimethylanilin mit 3,9 g  
(0,1 Mol) Natriumamid versetzt und 4 Stunden auf 170°C er-  
hitzt. Anschließend wird das Dimethylanilin im Hochvakuum  
abdestilliert. Der Rückstand wird in 4N-Natronlauge aufge-  
nommen und mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden  
getrocknet und an Kieselgel mit Methanol/Methylenchlorid =  
3:1 als Fließmittel säulenchromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 0,51 g (20 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 110-112°C.

Ber.: C 70,84 H 7,13 N 22,03

Gef.: 70,31 6,99 21,75

Beispiel 22

20 2-Amino-7-cyclopropyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]-  
azepin-hydrochlorid

Zu 15,1 g (191,3 mMol) Pyridin in 200 ml absolutem Dioxan tropft  
man bei Raumtemperatur und unter Rühren 7,64 g (47,8 mMol) Brom.  
Die erhaltene Lösung tropft man unter leichter Kühlung zu 15 g  
(47,8 mMol) 1-Cyclopropyl-2,3,6,7-tetrahydro-4,5-bis(trimethyl-  
silyloxy)-azepin in 200 ml absolutem Dioxan. Anschließend wird  
die entstandene Reaktionsmischung unter Eiskühlung rasch zu  
einer Lösung von 7,0 g (47,8 mMol)  $\alpha$ -Amino-acetamidin-dihydro-  
chlorid in 200 ml Wasser zugetropft. Nach 3 Stunden Nachrühren  
wird im Vakuum eingeengt, mit 2 N Natronlauge alkalisch ge-  
stellt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen der

232842 6

- 35 -  
- 34 -

Extrakte über Magnesiumsulfat wird eingeeengt und der kristalline Rückstand aus Acetonitril umkristallisiert. Die erhaltene kristalline Base wird in Äthanol gelöst und mit äthanolischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt.

5 Ausbeute: 7,45 g (67,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 230°C (Zers.)

Ber.:	C	54,88	H	7,12	N	23,27	Cl	14,72
Gef.:		54,63		6,96		23,10		14,85

Beispiel 23

10 2-Amino-7-cyclobutyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino/2,3-d/azepin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 22 aus  $\alpha$ -Aminoacetamidin-dihydrochlorid und 1-Cyclobutyl-2,3,6,7-tetrahydro-4,5-bis-(trimethylsilyloxy)-azepin.

15 Ausbeute: 51 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 265-270°C (Zers.)

Ber.:	C	49,49	H	6,92	N	19,24	Cl	24,35
Gef.:		49,95		7,15		19,18		24,40

Beispiel 24

20 2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-7-(2-phenyl-äthyl)-5H-pyrazino/2,3-d/azepin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 22 aus 2,3,6,7-Tetrahydro-1-(2-phenyl-äthyl)-4,5-bis(trimethylsilyloxy)-azepin und  $\alpha$ -Aminoacetamidin-dihydrochlorid.

25 Ausbeute: 53 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 216-220°C (Zers.)

Ber.:	C	56,31	H	6,50	N	16,42	Cl	20,78
Gef.:		56,76		6,74		16,74		20,58

232842 6

<sup>36</sup>  
- 35 -

Beispiel 25

2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-7-(3-phenyl-propyl)-5H-pyrazino-  
[2,3-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 22 aus 2,3,6,7-Tetrahydro-1-(3-  
5 phenyl-propyl)-4,5-bis(trimethylsilyloxy)-azepin und  $\alpha$ -Amino-  
acetamidin-dihydrochlorid.

Ausbeute: 39,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 228-230°C (Zers.)

Ber.: C 57,48 H 6,81 N 15,77 Cl 19,96  
10 Gef.: 58,10 6,83 15,86 19,90

Beispiel 26

2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5(R,S),7,9(R,S)-trimethyl-5H-pyrazino-  
[2,3-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 22 aus 2,3,6,7-Tetrahydro-1,3(R,S),  
15 6(R,S)-trimethyl-4,5-bis(trimethylsilyloxy)-azepin und  $\alpha$ -Amino-  
acetamidin-dihydrochlorid.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 240-242°C (Zers.)

Ber.: C 47,32 H 7,22 N 20,07  
20 Gef.: 47,76 7,47 19,75

Beispiel 27

7-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5(R,S)-methyl-5H-pyrazino-  
[2,3-d]azepin-dihydrochlorid und 7-Äthyl-3-amino-6,7,8,9-  
tetrahydro-5(R,S)-methyl-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-dihydrochlorid

25 Hergestellt analog Beispiel 22 aus 1-Äthyl-2,3,6,7-tetrahydro-  
3(R,S)-methyl-4,5-bis(trimethylsilyloxy)-azepin und  $\alpha$ -Amino-  
acetamidin-dihydrochlorid.

232842 6

- <sup>37</sup>/<sub>38</sub> -

Ausbeute: 17,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 219-220°C (Zers.)

Ber.: C 47,32 H 7,22 N 20,07

Gef.: 47,80 7,29 19,80

#### 5 Beispiel 28

2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-dihydro-  
bromid

11,5 g (45 mMol) 2-Amino-7-benzyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino-  
[2,3-d]azepin und 11,6 g (90 mMol) Diisopropyläthylamin werden  
10 in 100 ml Methylenchlorid gelöst und mit 15,4 g (90 mMol) Chlor-  
ameisensäurebenzylester tropfenweise versetzt. Nach 48 Stunden  
Rühren wird im Vakuum eingeengt. Den Rückstand löst man in 50 ml  
Eisessig und 50 ml mit Bromwasserstoff gesättigtem Eisessig.  
Nach zweistündigem Erhitzen auf 100°C engt man ein, verreibt  
15 mit Eisessig und saugt vom gebildeten Kristallbrei ab. Anschlies-  
send wird mit Essigsäureäthylester nachgewaschen.

Ausbeute: 13,8 g (94 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 240 - 243°C

#### Beispiel 29

20 2-Amino-7-(4-chlor-phenylacetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino-  
[2,3-d]azepin

5,8 g (17,9 mMol) 2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino/[2,3-d]-  
azepin-dihydrobromid werden in 50 ml 2 N Natronlauge gelöst und  
unter Eiskühlung mit einer Lösung von 7,5 g 4-Chlorphenylacetyl-  
25 chlorid in 50 ml Dioxan tropfenweise versetzt. Nach Rühren über  
Nacht wird eingeengt und mit Chloroform extrahiert. Der Ein-  
engungsrückstand der getrockneten Chloroformextrakte wird mit  
Tetrachlorkohlenstoff verrieben und abgesaugt.

232842 6

- 38 -  
~~37~~

Ausbeute: 3,6 g (63 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 183-187°C

Ber.: C 60,66 H 5,41 N 17,68 Cl 11,19

Gef.: 60,29 5,20 17,54 11,01

5 Beispiel 30

2-Amino-7-(4-chlor-benzoyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino-  
[2,3-d]azepin

Hergestellt analog Beispiel 29 aus 2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-  
5H-pyrazino[2,3-d]azepin-dihydrobromid und 4-Chlor-benzoyl-  
10 chlorid.

Ausbeute: 82,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 189-191°C

Ber.: C 59,50 H 4,99 N 18,51 Cl 11,71

Gef.: 59,53 4,71 18,41 11,93

15 Beispiel 31

2-Amino-7-(4-chlor-benzyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]-  
azepin

3,0 g (9,2 mMol) 2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]-  
azepin-dihydrobromid werden in 100 ml Acetonitril suspendiert  
20 und nach Zusatz von 7,5 ml Diisopropyläthylamin tropfenweise mit  
1,5 g (9,3 mMol) 4-Chlor-benzylchlorid versetzt. Nach 48 Stunden  
Rühren wird eingeeengt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und  
mit Methylenchlorid extrahiert. Anschließend wird die wässrige  
Phase alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid erschöpfend ex-  
25 trahiert. Die eingeeengten Extrakte werden über Kieselgel mit  
Essigsäureäthylester als Fließmittel säulenchromatographisch ge-  
reinigt.

232842 6

- <sup>39</sup>/<sub>38</sub> -

Ausbeute: 480 mg (18,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 158-160°C

Ber.: C 62,39 H 5,93 N 19,40 Cl 12,28

Gef.: 62,70 6,10 19,33 12,37

5 Beispiel 322-Amino-7-(2-(4-chlor-phenyl)-äthyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-dihydrochlorid

3 g (9,5 mMol) 2-Amino-7-(4-chlor-phenylacetyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin werden unter Rühren portionsweise zu einer Suspension von 3,8 g (0,1 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Nach Rühren über Nacht wird mit 2 N Natronlauge zersetzt, vom Natriumaluminat abgesaugt und eingeengt. Der Einengungsrückstand wird an Kieselgel im Fließmittel Essigsäureäthylester/Methanol (2:1) säulenchromatographisch gereinigt und anschließend mit äthanolischer Salzsäure das Dihydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 0,5 g (14 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 175-180°C

Ber.: C 51,15 H 5,63 N 14,91 Cl 28,31

25 Gef.: 51,54 5,94 14,51 27,98

Beispiel 337-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-3-methyl-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 22 aus  $\alpha$ -Amino-propionamidin-dihydrobromid und 1-Äthyl-2,3,6,7-tetrahydro-4,5-bis(trimethylsilyloxy)azepin.

Ausbeute: 48 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 263°C (Zers.)

Ber.: C 47,32 H 7,22 N 20,07 Cl 25,40

35 Gef.: 47,19 7,48 19,81 24,90



232842 6

<sup>40</sup>  
- 39 -

Beispiel 34

3,7-Diäthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-  
dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 22 aus  $\alpha$ -Amino-butylamidin-dihydro-  
5 bromid und 1-Äthyl-2,3,6,7-tetrahydro-4,5-bis(trimethylsilyl-  
oxy)-azepin.

Ausbeute: 46,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 247°C (Zers.)

Ber.:	C	49,15	H	7,56	N	19,11	Cl	24,18
10 Gef.:		49,35		7,64		18,90		24,38

Beispiel 35

7-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-3-phenyl-5H-pyrazino[2,3-d]-  
azepin-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 22 aus  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -amino-acet-  
15 amidin-dihydrobromid und 1-Äthyl-2,3,6,7-tetrahydro-4,5-bis-  
(trimethylsilyloxy)-azepin.

Ausbeute: 54 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 245-247°C (Zers.)

Ber.:	C	56,31	H	6,50	N	16,42	Cl	20,78
20 Gef.:		56,30		6,71		16,26		20,42

Beispiel 36

7-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-  
3-carbonsäure-äthylester-dihydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 22 aus 1-Äthyl-2,3,6,7-tetrahydro-  
25 4,5-bis(trimethylsilyloxy)-azepin und 2-Amidino-2-amino-essig-  
säureäthylester-dihydrochlorid.

232842 6

- 41 / 40 -

Ausbeute: 17,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 217°C

Ber.: C 46,30 H 6,58 N 16,61 Cl 21,03

Gef.: 46,35 6,65 16,85 21,05

### 5 Beispiel 37

7-Äthyl-2-amino-3-chlor-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]-  
azepin-hydrochlorid

6 g (31,3 mMol) 7-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino-  
[2,3-d]azepin werden in 100 ml Eisessig gelöst. Unter Eiskühlung  
10 leitet man Chlor ein bis im Dünnschichtchromatogramm kein Aus-  
gangsmaterial mehr nachzuweisen ist. Anschließend stellt man mit  
2N Natronlauge alkalisch und extrahiert mit Chloroform. Die  
Chloroformextrakte werden eingeengt und an Kieselgel im Fließ-  
mittel Essigsäureäthylester/Methanol/äthanolischem Ammoniak  
15 (4:1:0,5) säulenchromatographisch gereinigt. Dann wird in Äthanol  
das Hydrochlorid gefällt.

Ausbeute: 1,8 g (21,8 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 306°C (Zers.)

Ber.: C 45,64 H 6,13 N 21,29 Cl 26,94

20 Gef.: 45,80 6,11 21,22 27,10

### Beispiel 38

7-Äthyl-2-amino-3-brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]-  
azepin-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 37 aus 7-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-  
25 tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin und Brom.

Ausbeute: 64,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 312°C (Zers.)

Ber.: C 39,04 H 5,24 N 18,21 Cl 11,52 Br 25,97

Gef.: 38,81 5,06 18,65 11,65 26,20

232842 6

- <sup>42</sup>~~47~~ -Beispiel 39

7-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-3-methoxy-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-dihydrochlorid

1 g (3,3 mMol) 7-Äthyl-2-amino-3-brom-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-hydrochlorid werden mit einer Lösung von 1 g (43,5 mMol) Natrium in 50 ml Methanol versetzt und 10 Stunden im Autoklaven bei 150°C gerührt. Anschließend wird eingengt, mit 2 N Natronlauge aufgenommen und mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden eingengt und der Rückstand in Aceton mit 10 äthanolischer Salzsäure versetzt. Man erhält das Dihydrochlorid in Form weißer Kristalle.

Ausbeute: 150 mg (15,4 % der Theorie),

Schmelzpunkt: ab 150°C, klar bei 245°C.

Ber.: C 44,75 H 6,83 N 18,98 Cl 24,02

15 Gef.: 44,65 6,85 19,00 24,05

Beispiel 40

2-Amino-7-benzyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin

24 g (66 mMol) 1-Benzyl-5-brom-hexahydro-azepin-4-on-hydrobromid (hergestellt durch Bromieren von 1-Benzyl-hexahydro-azepin-4-on mit Brom in Eisessig) werden in Äthanol gelöst und nach Zugabe von 4,6 g (66 mMol) Hydroxylaminhydrochlorid, tropfenweise mit einer Lösung von 1,5 g (65,2 mMol) Natrium in 20 ml Äthanol versetzt. Nach Rühren über Nacht bei 30-40°C wird filtriert und das Filtrat eingengt. Zum Einengungsrückstand werden anschließend 25 6,1 g (66 mMol)  $\alpha$ -Amino-acetonitril-hydrochlorid und 100 ml Chloroform gegeben. Unter Rühren tropft man 27,7 ml (0,2 Mol) Triäthylamin zu und läßt dann über Nacht nachrühren. Nach dem Einengen wird mit 2 N Natronlauge versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die getrockneten und eingengten Extrakte werden 30 an Kieselgel im Fließmittel Toluol/Essigsäureäthylester (2:1) säulenchromatographisch gereinigt. Zuletzt wird aus Tetra-chlorkohlenstoff umkristallisiert.

232842 6

- <sup>43</sup>~~42~~ -

Ausbeute: 2,5 g (15 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 115-118°C.

Ber.: C 70,84 H 7,13 N 22,03

Gef.: 70,64 7,13 22,03

5 Beispiel 417-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin

Hergestellt aus 1-Äthyl-5-brom-hexahydro-azepin-4-on-hydrobromid, Hydroxylamin und  $\alpha$ -Aminoacetonitril-hydrochlorid analog Beispiel 40.

10 Ausbeute: 6 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 83-84°C.

Ber.: C 62,47 H 8,39 N 29,14

Gef.: 62,31 8,07 28,95

Beispiel 42

15 7-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-6(R,S)-methyl-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-dihydrochlorid und 7-Äthyl-3-amino-6,7,8,9-tetrahydro-6(R,S)-methyl-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Äthyl-2,3,6,7-tetrahydro-2(R,S)-methyl-4,5-bis(trimethylsilyloxy)-azepin und  $\alpha$ -Amino-acetamidin-dihydro-

20 chlorid analog Beispiel 22.

Ausbeute: 11 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ~~120°C~~ >200°C

Ber.: C 47,32 H 7,22 N 20,06

Gef.: 47,21 7,01 19,56

44  
- 43 -

232842 6

Beispiel 43

7-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin

Hergestellt durch Alkylierung von 2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-dihydrobromid analog Beispiel 31.

5 Ausbeute: 34 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 84-85°C.

Ber.: Molpeak m/e = 192

Gef.: Molpeak m/e = 192

Beispiel 44

10 6-Äthyl-2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-b]pyrazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Äthyl-1,2,5,6-tetrahydro-3,4-bis(trimethylsilyloxy)-pyridin und ~~N~~-Amino-acetamidin-dihydrochlorid analog Beispiel 22.

15 Ausbeute: 14 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 255-258°C.

Ber.: C 43,04 H 6,42 N 22,31 Cl 28,23

Gef.: 43,35 6,64 22,53 27,80

Beispiel 45

20 6-Äthyl-3-amino-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-b]pyrazin-dihydrochlorid

a) 6-Acetyl-3-amino-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-b]pyrazin-4-oxid

25 Hergestellt aus 1-Acetyl-piperidin-4-on und tert. Butylnitrit analog Beispiel A.

Schmelzpunkt: 235-237°C (Zers.).

232842 6 - <sup>45</sup>44 -

b) 6-Acetyl-3-amino-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-b]pyrazin

Hergestellt aus 6-Acetyl-3-amino-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido-  
[3,4-b]pyrazin-4-oxid durch Reduktion mit Natriumdithionit  
analog Beispiel 19.

5 Ausbeute: 46,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 183-185°C.

Ber.: C 56,24 H 6,29 N 29,15

Gef.: 56,12 6,14 28,52

10 c) 6-Äthyl-3-amino-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-b]pyrazin-di-  
hydrochlorid

Hergestellt aus 6-Acetyl-3-amino-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido-  
[3,4-b]pyrazin durch Lithiumaluminiumhydridreduktion analog  
Beispiel 17.

15 Ausbeute: 14,3 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 249-251°C (Zers.).

Ber.: C 43,04 H 6,42 N 22,31 Cl 28,23

Gef.: 43,41 6,57 22,10 28,02

Beispiel 46

20 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-6-methyl-pyrido[3,4-b]pyrazin-dihydro-  
chlorid und 3-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-6-methyl-pyrido-  
[3,4-b]pyrazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1,2,5,6-Tetrahydro-1-methyl-3,4-bis(trimethyl-  
silyloxy)-pyridin und  $\alpha$ -Amino-acetamidin-dihydrochlorid analog  
Beispiel 22.

25 Ausbeute: 9,1 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 220-225°C

Ber.: C 40,51 H 5,95 N 23,62

Gef.: 41,25 6,25 23,60

232842 6

- 45 -<sup>46</sup>Beispiel 47

2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-6-propyl-pyrido[3,4-b]pyrazin-dihydrochlorid und 3-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-6-propyl-pyrido[3,4-b]pyrazin-dihydrochlorid

- 5 Hergestellt aus 1,2,5,6-Tetrahydro-1-propyl-3,4-bis(trimethylsilyloxy)-pyridin und  $\alpha$ -Amino-acetamidin-dihydrochlorid analog Beispiel 22.

Ausbeute: 8,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 222°C.

10 Ber.:	C	45,29	H	6,84	N	21,13
Gef.:		45,80		6,49		20,90

Beispiel 48

- 15 2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-6-isopropyl-pyrido[3,4-b]pyrazin-dihydrochlorid und 3-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-6-isopropyl-pyrido[3,4-b]pyrazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1,2,5,6-Tetrahydro-1-isopropyl-3,4-bis(trimethylsilyloxy)-pyridin und  $\alpha$ -Amino-acetamidin-dihydrochlorid analog Beispiel 22.

Ausbeute: 10,2 % der Theorie,

- 20 Schmelzpunkt: 215-220°C.

Ber.:	C	45,29	H	6,84	N	21,13	Cl	26,74
Gef.:		45,27		6,91		21,22		26,35

Beispiel 49

- 25 2-Amino-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-b]pyrazin-dihydrochlorid und 3-Amino-6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-b]pyrazin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydro-3,4-bis(trimethyl-

232842 6

- 47 -  
- 46 -

silyloxy)-pyridin und  $\alpha$ -Amino-acetamidin-dihydrochlorid analog  
Beispiel 22.

Ausbeute: 19 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 261°C (Zers.)

5	Ber.:	C	53,68	H	5,79	N	17,89	Cl	22,64
	Gef.:		54,05		5,76		18,07		22,40

Beispiel 50

2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-7-isopropyl-5H-pyrazino[2,3-d]azepin-  
dihydrochlorid

10 1,64 g (10 mMol) 2-Amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino[2,3-d]-  
azepin werden in 100 ml Isopropanol gelöst und nach Zugabe von  
16 g Raney-Nickel 6 Stunden am Rückfluß gekocht.

Anschließend wird vom Raney-Nickel abfiltriert, das Filtrat  
eingengt und zur Reinigung an Kieselgel chromatographiert  
15 (Fließmittel: Methanol/Methylenchlorid = 3:1). Anschließend  
wird in Äthanol mit äthanolischer Salzsäure das Dihydrochlorid  
gefällt und abgesaugt.

Ausbeute: 1,5 g (53,7 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 221-223°C

20 Beispiel 51

6-Äthyl-2-amino-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin

Hergestellt aus 1-Äthyl-2,5-dihydro-3,4-bis(trimethylsilyloxy)-  
pyrrol und  $\alpha$ -Amino-acetamidin-dihydro-chlorid analog Beispiel 22.

Ausbeute: 7 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: < 20°C.

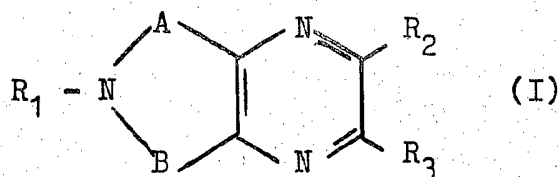
Ber.: Molpeak m/e = 164

Gef.: Molpeak m/e = 164.



Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von neuen Pyrazinen der allgemeinen Formel



in der

A und B, die gleich oder verschieden sein können, jeweils eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Methylen- oder Äthylengruppe,

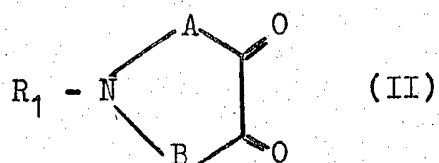
R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkyl- oder Alkanoylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, welche jeweils durch eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituierte Phenylgruppe substituiert sein kann, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Aralkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen oder die Phenylgruppe,

einer der Reste R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> eine Aminogruppe und

der andere der Reste R<sub>2</sub> oder R<sub>3</sub> ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder Halogenphenylgruppe bedeuten, und von deren Säureadditionssalzen,

insbesondere von deren physiologisch verträglichen Salzen mit anorganischen oder organischen Säuren, gekennzeichnet dadurch, daß

- a) ein gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildetes Diketon der allgemeinen Formel

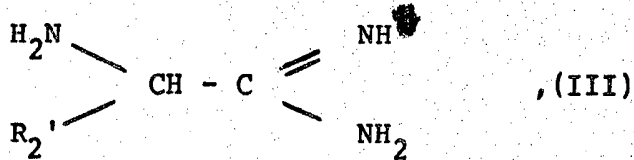


232842 6

- 57 -

in der

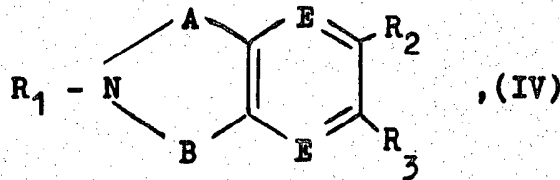
A, B und  $R_1$  wie eingangs definiert sind, mit einem 2-Amino-acetamidin der allgemeinen Formel



in der

$R_2'$  ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder Halogenphenylgruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

- b) ein gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildetes Pyrazin-N-oxid der allgemeinen Formel



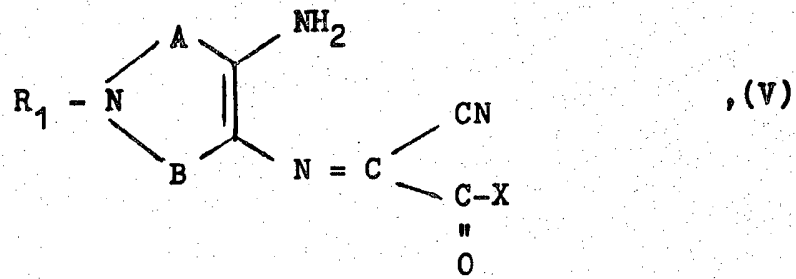
in der

$R_1$  bis  $R_3$ , A und B wie eingangs definiert sind, einer der Reste E eine N-Oxidgruppe und der andere der Reste E ein Stickstoffatom oder eine N-Oxidgruppe bedeuten, reduziert wird oder

- c) eine gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel

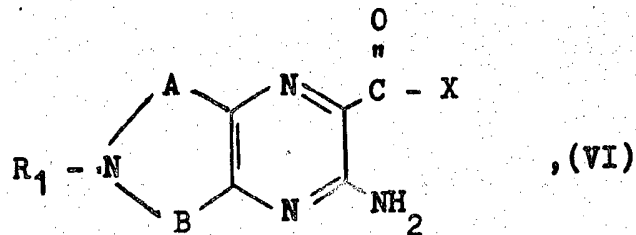
232842 6

- 5 -



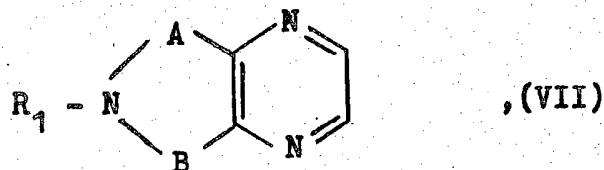
in der  
 $R_1$ , A und B wie eingangs definiert sind und  
 X eine Alkoxygruppe darstellt, cyclisiert und ge-  
 wünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allge-  
 meinen Formel

5



in der  
 $R_1$ , A, B und X wie oben definiert sind, hydrolysiert  
 und decarboxyliert wird oder

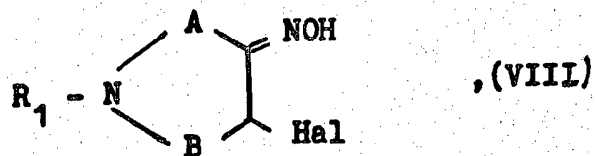
d) ein Pyrazin der allgemeinen Formel



in der

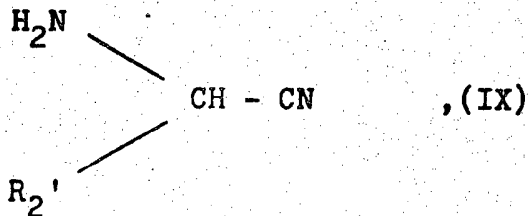
$R_1$ , A und B wie eingangs definiert sind, mit einem Alkaliamid umgesetzt wird oder

- 5 e) ein gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildetes Oxim der allgemeinen Formel



in der

$R_1$ , A und B wie eingangs definiert sind und Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatomb darstellt, mit einem 2-Amino-acetonitril der allgemeinen Formel



10

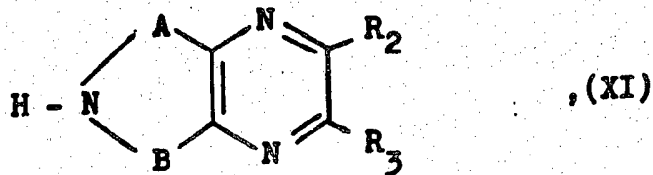
in der

$R_2'$  ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder Halogenphenylgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

232842 6

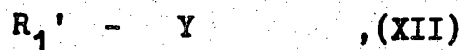
- 53 -

f) ein Pyrazin der allgemeinen Formel



in der

$R_2$ ,  $R_3$ , A und B wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

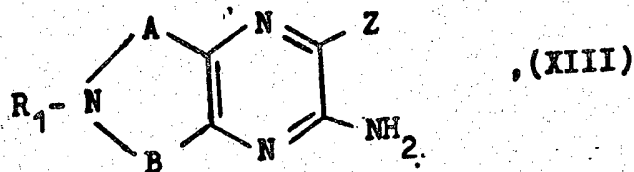


in der

$R_1'$  mit Ausnahme des Wasserstoffatoms und der Phenylgruppe die für  $R_1$  eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und

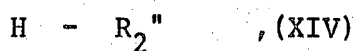
Y eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

g) ein Pyrazin der allgemeinen Formel



in der

$R_1$ , A und B wie eingangs definiert sind und  
Z eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom  
darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$R_2''$  eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen  
darstellt, oder dessen Alkalisalz umgesetzt wird und

gewünschtenfalls anschließend eine erfindungsgemäß er-  
haltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  
 $R_1$  eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Halo-  
genphenylgruppe substituierte Alkanoylgruppe mit 1 bis  
3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe mit  
insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Aralk-  
oxycarbonylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoff-  
atomen darstellt, mittels Hydrolyse und gegebenenfalls  
anschließender Decarboxylierung in eine entsprechende  
Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein  
Wasserstoffatom darstellt, übergeführt wird und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I,  
in der  $R_1$  eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder  
Halogenphenylgruppe substituierte Alkanoylgruppe mit  
1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy-carbonylgruppe  
mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine  
Aralkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlen-  
stoffatomen darstellt, mittels Reduktion in eine ent-  
sprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  
 $R_1$  eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Halogen-  
phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3  
Kohlenstoffatomen darstellt, übergeführt wird und/oder

232842 6

25. 1. 1982

AP C 07 D / 232 842

59 580 11

<sup>55</sup>  
- 54 -

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituierte Benzylgruppe darstellt, durch Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester und anschließend mit Eisessig/Bromwasserstoff in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_1$  ein Wasserstoffatom darstellt, übergeführt wird und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  ein Wasserstoffatom und  $R_3$  eine Aminogruppe darstellt, mittels Halogenierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der  $R_2$  ein Halogenatom darstellt, übergeführt wird und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Säureadditionssalz, insbesondere in ihr physiologisch verträgliches Salz mit einer anorganischen oder organischen Säure übergeführt wird.

2. Verfahren gemäß den Punkten 1a bis 1g, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung in einem Lösungsmittel durchgeführt wird.
3. Verfahren gemäß den Punkten 1a, 1e und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung in Gegenwart einer Base durchgeführt wird.
4. Verfahren gemäß den Punkten 1a, 2 und 3, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen - 50 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen - 30 und 50 °C, durchgeführt wird.



25. 1. 1982

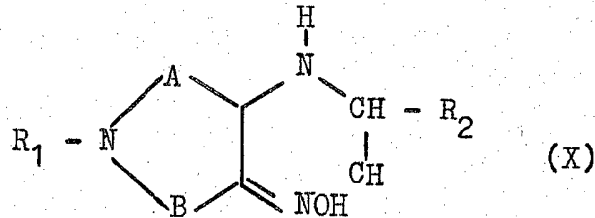
AP C 07 D / 232 842

59 580 11

<sup>56</sup>  
- 55 -

5. Verfahren gemäß den Punkten 1b und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Reduktion mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, mit Metallen in Gegenwart einer Säure, mit reduzierenden Salzen oder Phosphortrihalogeniden durchgeführt wird.
6. Verfahren gemäß den Punkten 1b, 2 und 5, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 25 und 100 °C, durchgeführt wird.
7. Verfahren gemäß den Punkten 1c und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung in Gegenwart einer Base, vorzugsweise einem Alkalialkoholat, durchgeführt wird.
8. Verfahren gemäß den Punkten 1c, 2 und 7, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen - 20 und 50 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 25 °C, durchgeführt wird.
9. Verfahren gemäß den Punkten 1c und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die anschließende Hydrolyse und Decarboxylierung in Gegenwart einer Säure und bei Temperaturen zwischen 50 und 250 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 100 und 200 °C, durchgeführt wird.
10. Verfahren gemäß den Punkten 1d und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 100 und 250 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 150 und 200 °C, durchgeführt wird.
11. Verfahren gemäß den Punkten 1e, 2 und 3, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen - 50 und 100 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen - 30 und 50 °C, durchgeführt wird.

12. Verfahren gemäß den Punkten 1e, 2 und 11, gekennzeichnet dadurch, daß eine im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



in der

$\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ , A und B wie im Punkt 1e definiert sind, in Gegenwart eines sauren Kondensationsmittels cyclisiert wird.

13. Verfahren gemäß den Punkten 1f und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 20 und 110 °C, durchgeführt wird.
14. Verfahren gemäß Punkt 13, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung in Gegenwart einer Base durchgeführt wird, wenn Y ein Halogenatom, eine Sulfonyloxygruppe oder eine Gruppe der Formel  $-\text{O}-\text{COR}_1$  darstellt.
15. Verfahren gemäß Punkt 13, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung mit Raney-Nickel durchgeführt wird, falls Y die Hydroxygruppe darstellt.
16. Verfahren gemäß den Punkten 1g und 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung in Gegenwart einer Alkalibase durchgeführt wird.
17. Verfahren gemäß den Punkten 1g, 2 und 16, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 50 und 200 °C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 65 und 175 °C, durchgeführt wird.