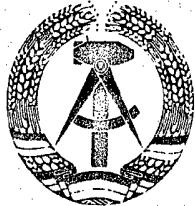


(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

201 682

Int.Cl.³ 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 Methylen- oder Äthylengruppe, R₁ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe (4–6 C-Atome), Cycloalkylgruppe (3–7 C-Atome), Alkenylgruppe (3–6 C-Atome) u.a.; einer der Reste R₂ oder R₃ 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-
/5,4-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 Kreislauferkrankungen, 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

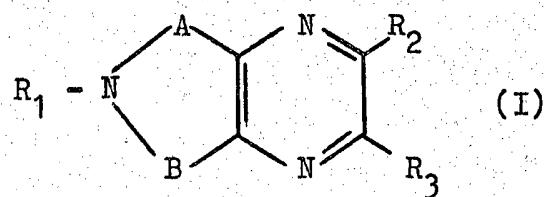
232842 6

25. 1. 1982

AP C 07 D / 232 842

59 580 11

2
~~-1a~~ -



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

232842 6

3
- Z -

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 R₁ 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 Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Aralkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoffatomen oder die Phenylgruppe,
einer der Reste R₂ oder R₃ eine Aminogruppe und
5 der andere der Reste R₂ oder R₃ 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 R₁ bis R₃ eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise

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

für R₁ 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 R₂ oder R₃ die der Aminogruppe und

für den anderen der Reste R₂ oder R₃ die des Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isoproxy-, 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,

R₁ 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,

R₂ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl-, Äthyl-, Methoxy-, Phenyl- oder Äthoxycarbonylgruppe und

R₃ eine Aminogruppe bedeuten, und deren Säureadditionssalze, insbesondere deren physiologisch verträliche Säureadditionssalze mit anorganischen und organischen Säuren.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

A und B jeweils eine Äthylengruppe,

R₁ eine Methyl-, Äthyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder Allylgruppe,

R₂ ein Wasserstoffatom und

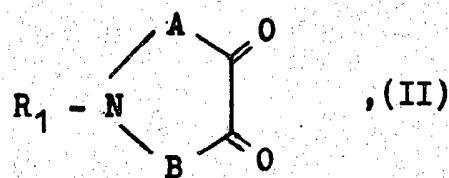
R₃ eine Aminogruppe bedeuten, und deren physiologisch verträliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen nach folgenden Verfahren:

2328426

- 5 -

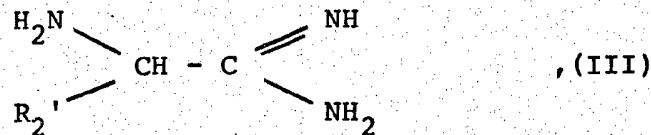
- a) Umsetzung eines gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Diketons der allgemeinen Formel



in der

A, B und R₁ wie eingangs definiert sind, mit einem 2-Amino-

5 acetamidin der allgemeinen Formel



in der

R₂' ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder Halogenphenylgruppe bedeutet.

10

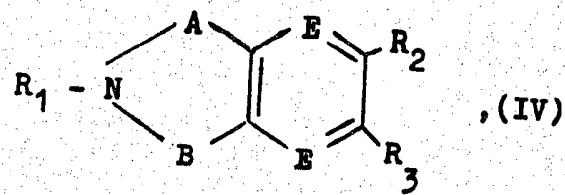
Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Isopropanol, Wasser/Methanol oder Wasser/Dioxan vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie Natriumkarbonat, Natriumhydroxid oder Pyridin, welches gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, bei Temperaturen zwischen -50 und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

15

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

232842 6

- 7 -
- 8 -



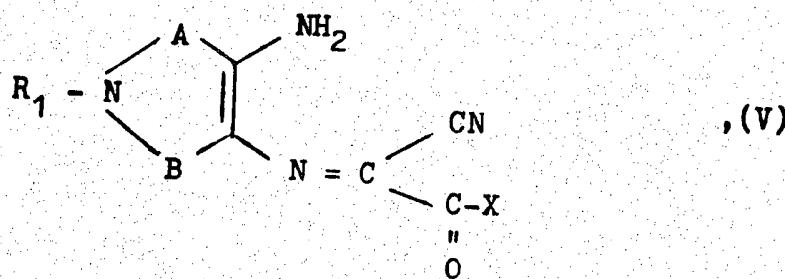
, (IV)

in der

R₁ bis R₁₀, 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/Athanol, 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.

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



, (V)

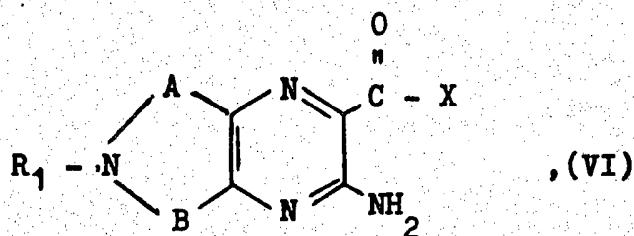
232842 6

- 1 -

in der

R₁, A und B wie eingangs definiert sind und
X eine Alkoxygruppe darstellt, gewünschtenfalls anschließende
Hydrolyse und Decarboxylierung einer erhaltenen Verbindung
der allgemeinen Formel

5



in der

R₁, A und B wie eingangs definiert sind und
X wie oben definiert ist.

10

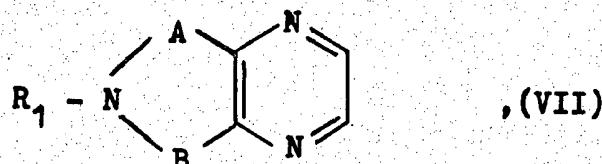
Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungs-
mittel wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Äthanol oder Dioxan
vorzugsweise in Gegenwart einer Base wie einem Alkalialko-
holat, z.B. Kalium-tert.butylat, bei Temperaturen zwischen
-20 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen
0 und 25°C, durchgeführt.

15

Die anschließende Hydrolyse und Decarboxylierung wird in Ge-
genwart einer Säure wie Bromwasserstoffsäure oder Schwefel-
säure, z.B. 80%iger Schwefelsäure, bei Temperaturen zwischen
50 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen
100 und 200°C, durchgeführt.

20 d) Umsetzung eines Pyrazins der allgemeinen Formel

d)



232842 6

- 8 -

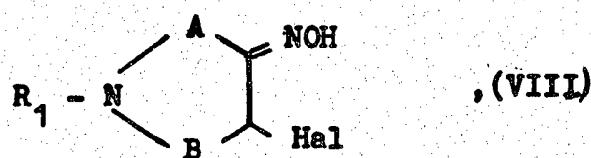
in der

R₁, A und B wie eingangs definiert sind, mit einem Alkaliamid.

5

Die Umsetzung wird zweckmässigerweise in einem Lösungsmittel wie Xylo, 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.

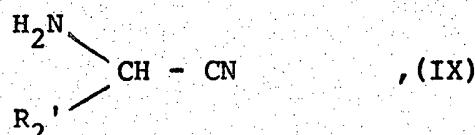
- e) Umsetzung eines gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Oxims der allgemeinen Formel



0

in der

R₁, A und B wie eingangs definiert sind und
Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellt, mit einem
 α -Amino-acetonitril der allgemeinen Formel



in der

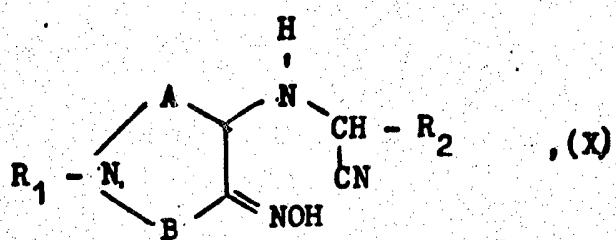
5

R₂' 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 - 2 -

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°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -30 und 50°C, durchgeführt.

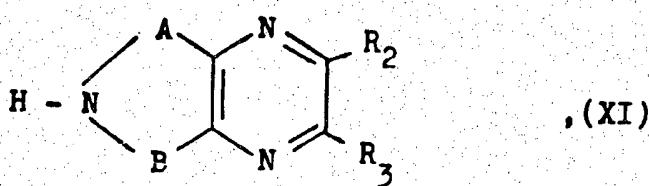
Eine während dieser Umsetzung im Reaktionsgemisch gebildete Verbindung der allgemeinen Formel



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-, Phenylalcanoyl-, Benzoyl- oder Alkoxycarbonylgruppen, 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 Dimethylsulfoxid 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, bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Tem-

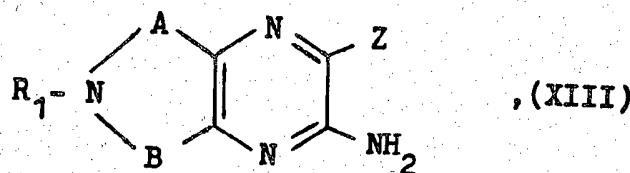
232842 6

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 R₁'OH durchgeführt.

g) Umsetzung eines Pyrazins der allgemeinen Formel



in der

10 R₁, 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



in der

15 R₂" eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, oder deren Alkalosalzen.

20

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthan, 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 R₁ eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Halogenphenylgruppe substituierte Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 5 4 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkoxycarbonylgruppe 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 R₁ ein Wasserstoffatom darstellt, übergeführt werden und/oder

10 eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Halogenphenylgruppe substituierte Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlenstoff-

15 atomen darstellt, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ 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 R₁ eine gegebenenfalls durch ein Halogenatom substituierte Benzylgruppe darstellt, so kann diese durch Umsetzung mit Chlorameisensäurebenylester und anschließend mit Eisessig/Bromwasserstoff in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der 25 R₁ ein Wasserstoffatom darstellt, übergeführt werden und/oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ ein Wasserstoffatom und R₃ eine Aminogruppe darstellt, so kann diese mittels Halogenierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ ein Halogenatom darstellt, überge- 30 führt werden.

232842 6

14
- 13 -

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 Alkalosalzes 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 Chlorameisensäurebenzyl-ester 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.

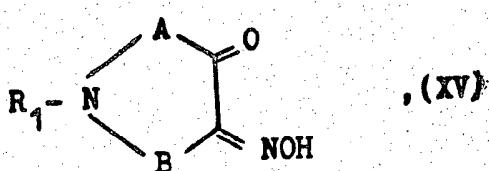
Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I lassen sich

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_1 , 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 Raumtemperatur

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

- 5 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
10 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.

25 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.

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

232842 6

insbesondere neben einer Beeinflussung des Blutdrucks eine starke herzfrequenzsenkende Wirkung.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

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

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,

F = 7-Äthyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-3-methyl-5H-pyrazino-[2,3-d]azepin-dihydrochlorid,
15

G = 6-Äthyl-2-amino-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-b]pyrazin-di-
hydrochlorid
und

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

auf ihre biologischen Eigenschaften wie folgt untersucht:

1. Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz

Methodik:

An der intakten, narkotisierten Ratte werden die Kreislauf-
veränderungen nach intravenöser Injektion der Testsubstanzen
25 registriert.

18
- 17 -
232842 6

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 länger-dauernder 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 α -Adrenozeptoren: Hemmung der elektrisch ausgelösten Tachycardie

Methodik:

Am adrenergen Nervenende existiert ein Autoregulations-
5 system der Noradrenalinfreisetzung. Erregung praesynaptischer α -Adrenorezeptoren wirkt hemmend auf die Noradrenalinfrei-
setzung und damit einschränkend auf die adrenerge Neu-
rotransmission. 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 α -mimetisch wirksame Substanzen abgeschwächt.

Versuchsbeschreibung:

15 Männliche Ratten im Gewicht von 350 - 400 g werden mit Pento-
barbital (50 mg/kg i.p.) narkotisiert, vagotomiert, mit Atro-
pin (1 mg/kg s.c.) behandelt und trachealkanüliert. Nach
Enukleation eines Auges wird die Orbita durchstoßen, das Ge-
hirn zerstört und ein Metallstab durch den Wirbelkanal vor-
20 geschoben. Die Tiere werden künstlich beatmet und mit Galla-
min (4 mg/kg i.v.) vorbehandelt. Der verwendete Metallstab
hat einen Durchmesser von 2,5 mm und ist isoliert (einbrenn-
emailliert). Vom 7. - 8. cm von der Spitze gemessen ist der
Stab blank. Dieses blanke Stück kommt beim Vorschieben des
25 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

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 µg/kg i.v.
G	670 µg/kg i.v.

5 3. Wirkung an postsynaptischen α -Adrenozeptoren: Blutdrucksteigerung an der Spinalratte:

Methodik:

- 10 Am Modell der Spinalratte wird die nach Erregung postsynaptischer α -Adrenorezeptoren eintretende Blutdrucksteigerung gemessen.

Versuchsbeschreibung:

- 15 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 C₁ das Rückenmark durchtrennt und die Medulla oblongata und Gehirn mit einer Metallsonde zerstört. Die Tiere werden künstlich beatmet; in eine Jugularvene wird 20 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

- 20 -

AP C 07 D / 232 842
59 580 11

Substanz	Blutdrucksteigernde Wirkung D_{30}
A	480 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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_{50}
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, pectanginösen 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

- 21 -

Beispiel A

7-Aethyl-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°C gibt man 23 g (0,16 Mol)
1-Aethyl-hexahydro-azepinon-4 und anschließend 19,2 ml tert.-
Butylnitrit tropfenweise zu. Nach Stehen über Nacht bei 0-10°C
fügt man eine Lösung von 20 g (0,217 Mol) Aminoacetonitril-
10 hydrochlorid und 30 g N-Aethyl-diisopropylamin in 200 ml Chloro-
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
Athanol das Dihydrochlorid mit äthanolischem Salzsäure gefällt.
15 Ausbeute: 1,5 g (3,3 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 227°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°C.
Ber.: Molpeak m/e = 270
Gef.: Molpeak m/e = 270

23
232842 6

- 22 -

Beispiel C

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

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

Ausbeute: 9,7 % der Theorie,

Schmelzpunkt: < 20°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

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°C.

Ber.: Molpeak m/e = 252

20 Gef.: Molpeak m/e = 252

232842 6

- 24 -
- 25 -

Beispiel 1

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

7,5 g (25 mMol) 1-Aethyl-2,3,6,7-tetrahydro-4,5-bis(trimethylsilyloxy)-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 Reaktionsmischung 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 röhrt 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
Gef.:		45,61		6,96		21,47		26,45

Beispiel 2

2-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-dihydrobromid.

Ausbeute: 45 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 224°C (Zers.).

Ber.:	C	43,04	H	6,42	N	22,31	Cl	28,23
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
5 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 ver-
setzt und 41,1 g (0,175 Mol) 2-Amino-acetamidin-dihydrobromid zugefügt. Dann tropft man bei 0-5°C langsam 2N Natronlauge zu.
10 Sobald ein konstanter pH-Wert von 5 erreicht ist, lässt man 24 Stunden im Kühlschrank stehen. Danach wird eingeeengt, in Wasser aufgenommen, filtriert und mit Natronlauge alkalisch gestellt. Man saugt den ausgefallenen gelbbraunen Kristallbrei ab und trocknet im Vakuum.
15 Ausbeute: 9,1 g (20,4 % der Theorie),
Schmelzpunkt: 112°C.
Aus dem wässrigen Filtrat werden durch Extraktion mit Methylenchlorid und anschließende Säulenreinigung an Kieselgel mit Methanol/Methylenchlorid = 3:1 als Fließmittel noch weitere
20 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-25 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,
30 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

Beispiel 5

2-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-dihydrobromid.

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 6

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

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

2-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

27
- 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(trimethylsilyloxy)-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(trimethylsilyloxy)-azepin und 2-Amino-acetamidin-dihydrobromid

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

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(trimethylsilyloxy)-azepin und 2-Amino-acetamidin-dihydrobromid

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

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

232842 6

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
5 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.

15 Nach Zusatz von 60 g (0,3 Mol) Kupfer-II-acetat wird weitere 60 Minuten gekocht. Dann wird filtriert und eingeengt. Der Einengungsrückstand wird mit Cyclohexan ausgekocht. Die Cyclohexanextrakte werden eingeengt 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-
20 tropft bis ein konstanter pH-Wert von 5 erreicht wird. Nach Stehen über Nacht im Kühlschrank wird eingeengt, alkalisch gestellt und mit Methylenechlorid extrahiert. Die getrockneten und eingeengten Extrakte werden über Kieselgel mit Essigsäure-
25 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

29
- 28 -

Beispiel 13

2-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 röhrt 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 14

7-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

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

232842 6

- 29 -

Beispiel 15

2-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 16

2-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]azepincarbonsäure-äthylester werden in 300 ml Äthanol gelöst und mit 30 g Kaliumhydroxid versetzt. Die Lösung wird zur Trockne eingedampft, und der Rückstand 3 Stunden auf 100°C erhitzt. 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

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-chlorbenzoyl)-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 eingeengt.

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

15 Schmelzpunkt: 158°C

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

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

Beispiel 18

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

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,

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

- 1,04 g (5 mMol) 7-Aethyl-2-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrazino-
5 [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 eingeengt, 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

152-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

- 25,4 g (0,1 Mol) eines Isomerengemisches von 4-Morpholino-
2,5,6,7-tetrahydro-1H-azepin-1-carbonsäureäthylester und
20 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
Stehen über Nacht wird eingeengt, in Methylenechlorid aufge-
nommen und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknung über Na-
triumsulfat wird der Methylenchloridextrakt eingeengt. 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.

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

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 10 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 chromatographiert mit Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak = 15 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

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

232842 6

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 erhitzt. Anschließend wird das Dimethylanilin im Hochvakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 4N-Natronlauge aufgenommen und mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden getrocknet und an Kieselgel mit Methanol/Methylenchlorid = 3:1 als Fließmittel säulenchromatographisch gereinigt.

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

15 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(trimethylsilyloxy)-azepin in 200 ml absolutem Dioxan. Anschließend wird die entstandene Reaktionsmischung unter Eiskühlung rasch zu einer Lösung von 7,0 g (47,8 mMol) α -Amino-acetamidin-dihydrochlorid in 200 ml Wasser zugetropft. Nach 3 Stunden Nachröhren wird im Vakuum eingeengt, mit 2 N Natronlauge alkalisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen der

232842 6

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 α -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 α -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

36
- 35 -
232842 6

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-phenyl-propyl)-4,5-bis(trimethylsilyloxy)-azepin und α -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

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 α -Amino-acetamidin-dihydrochlorid.

Ausbeute: 20 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 240-242°C (Zers.)

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

Gef.: 47,76 7,47 19,75

Beispiel 27

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

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

232842 6

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-dihydrobromid

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) Chlorameisensäurebenzylester 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. Anschließend 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-Chlorphenylacetylchlorid in 50 ml Dioxan tropfenweise versetzt. Nach Rühren über Nacht wird eingeengt und mit Chloroform extrahiert. Der Eingangsrückstand 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-
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
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 Methylenechlorid extrahiert. Anschließend wird die wässrige
Phase alkalisch gestellt und mit Methylenechlorid erschöpfend ex-
trahiert. Die eingeeengten Extrakte werden über Kieselgel mit
Essigsäureäthylester als Fließmittel säulenchromatographisch ge-
reinigt.

232842 6

- 38 -

39

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 32

2-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 Röhren portionsweise zu einer Suspension von 3,8 g (0,1 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Nach Röhren 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

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

Beispiel 33

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

Hergestellt analog Beispiel 22 aus α -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

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

40
- 39 -
232842 6

Beispiel 34

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

Hergestellt analog Beispiel 22 aus α -Amino-butyramidin-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 α -Phenyl- α -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.

- 41 -
- 40 -

232842 6

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

6 g (31,3 mMol) 7-Aethyl-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 Ausgangsmaterial mehr nachzuweisen ist. Anschließend stellt man mit 2N Natronlauge alkalisch und extrahiert mit Chloroform. Die Chloroformextrakte werden eingeengt und an Kieselgel im Fließmittel 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

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

Beispiel 38

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

Hergestellt analog Beispiel 37 aus 7-Aethyl-2-amino-6,7,8,9-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

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 5 g (43,5 mMol) Natrium in 50 ml Methanol versetzt und 10 Stunden im Autoklaven bei 150°C gerührt. Anschließend wird eingeengt, mit 2 N Natronlauge aufgenommen und mit Chloroform extrahiert. Die Extrakte werden eingeengt 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

Gef.: 15 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 eingeengt. Zum Einengungsrückstand werden anschließend 25 6,1 g (66 mMol) α -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 nachröhren. Nach dem Einengen wird mit 2 N Natronlauge versetzt und mit Chloroform extrahiert. Die getrockneten und eingeengten Extrakte werden 30 an Kieselgel im Fließmittel Toluol/Essigsäureäthylester (2:1) säulenchromatographisch gereinigt. Zuletzt wird aus Tetra-chlorkohlenstoff umkristallisiert.

232842 6

- 42 -

43

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 41

7-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 α -Aminoacetonitril-hydrochlorid analog Bei-
spiel 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 α -Amino-acetamidin-dihydro-

20 chlorid analog Beispiel 22.

Ausbeute: 11 % der Theorie,

Schmelzpunkt: $\text{<} 20^\circ\text{C}$ $\text{>} 200^\circ\text{C}$

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

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

44
- 43 -
232842 6

Beispiel 43

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

Hergestellt aus 1-Aethyl-1,2,5,6-tetrahydro-3,4-bis(trimethylsilyloxy)-pyridin und α -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-Aethyl-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.).

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

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

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

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 4620 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(trimethylsilyloxy)-pyridin und α -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 -

46

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 α -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

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

15 Hergestellt aus 1,2,5,6-Tetrahydro-1-isopropyl-3,4-bis(trimethylsilyloxy)-pyridin und α -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

- 46 -

47

silyloxy)-pyridin und α -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
eingeeengt 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-Aethyl-2-amino-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazin

Hergestellt aus 1-Aethyl-2,5-dihydro-3,4-bis(trimethylsilyloxy)-
pyrrol und α -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.

232842 6

25. 1. 1982

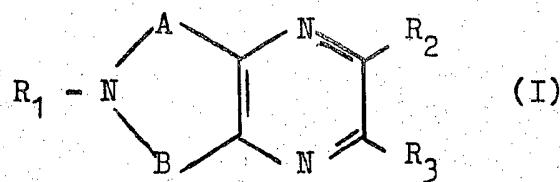
AP C 07 D / 232 842

59 580 11

- 48 -

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,

R₁ 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 R₂ oder R₃ eine Aminogruppe und der andere der Reste R₂ oder R₃ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder Halogenphenylgruppe bedeuten, und von deren Säureadditionssalzen,

232842 6

25. 1. 1982

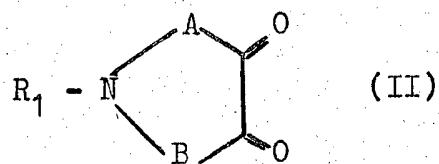
AP C 07 D / 232 842

59 580 11

49
- 48 -

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

a) ein gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildetes Diketon der allgemeinen Formel

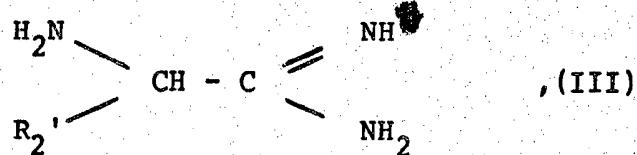


232842 6

- 59 -

in der

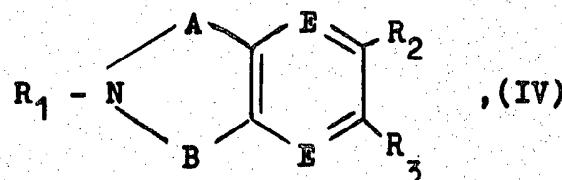
A, B und R₁, wie eingangs definiert sind, mit einem 2-Amino-acetamidin der allgemeinen Formel



in der

5 R₂' 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

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

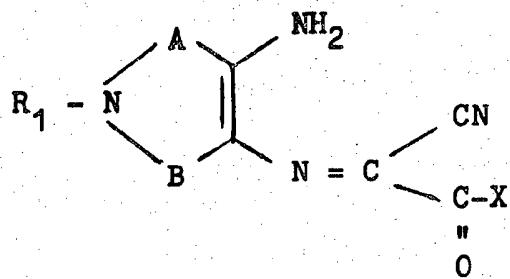


in der

15 R₁ bis R₃, 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

- 5 -
232842 6

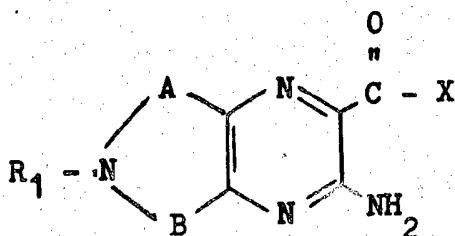


, (V)

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

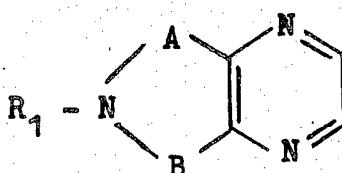


, (VI)

in der

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

d) ein Pyrazin der allgemeinen Formel



, (VII)

232842 6

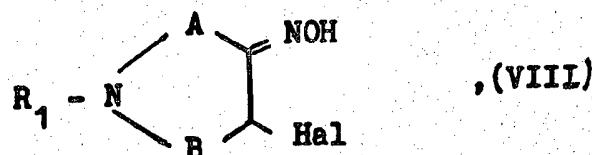
- 52 -

in der

R₁, A und B wie eingangs definiert sind, mit einem
Alkaliimid umgesetzt wird oder

5

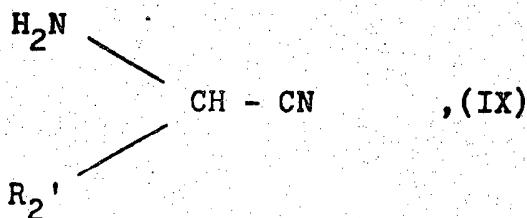
e) ein gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildetes Oxim
der allgemeinen Formel



in der

R₁, A und B wie eingangs definiert sind und
Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellt, mit einem
2-Amino-acetonitril der allgemeinen Formel

10



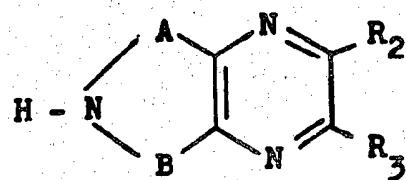
in der

R₂' ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3
Kohlenstoffatomen, eine Alkoxy carbonylgruppe mit ins-
gesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Phenyl- oder
Halogenphenylgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

232842 6

- 53' -

f) ein Pyrazin der allgemeinen Formel



,(XI)

in der

R₂, R₃, A und B wie eingangs definiert sind, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

R₁' - Y , (XII)

5

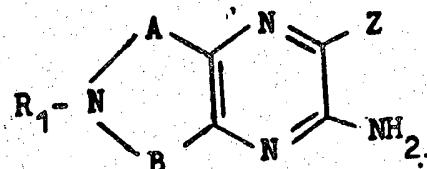
in der

R₁' mit Ausnahme des Wasserstoffatoms und der Phenylgruppe die für R₁ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt und

Y eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

10

g) ein Pyrazin der allgemeinen Formel

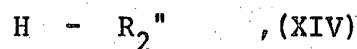


,(XIII)

in der

R₁, A und B wie eingangs definiert sind und
Z eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom
darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

5



in der

R₂'' eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen
darstellt, oder dessen Alkalischmelze umgesetzt wird und

10

gewünschtenfalls anschließend eine erfindungsgemäß er-
haltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der
R₁ eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Halo-
genphenylgruppe substituierte Alkanoylgruppe mit 1 bis
3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe 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 R₁ ein
Wasserstoffatom darstellt, übergeführt wird und/oder

15

20

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I,
in der R₁ eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder
Halogenphenylgruppe substituierte Alkanoylgruppe mit
1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkoxycarbonylgruppe
mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine
Aralkoxycarbonylgruppe mit insgesamt 8 bis 10 Kohlen-
stoffatomen darstellt, mittels Reduktion in eine ent-
sprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der
R₁ eine gegebenenfalls durch eine Phenyl- oder Halogen-
phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3
Kohlenstoffatomen darstellt, übergeführt wird und/oder

25

30

232842 6

25. 1. 1982

AP C 07 D / 232 842

59 580 11

55
- 54 -

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₁ 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 R₁ ein Wasserstoffatom darstellt, übergeführt wird und/oder

eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ ein Wasserstoffatom und R₃ eine Aminogruppe darstellt, mittels Halogenierung in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ 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

56
- 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.

232842 6

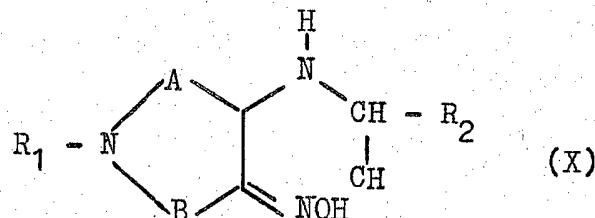
25. 1. 1982

AP C 07 D / 232 842

57
- 56 -

59 580 11

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



in der

R_1 , 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 -O-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.