



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 237 510 A5

4(51) C 07 D 471/04

## AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

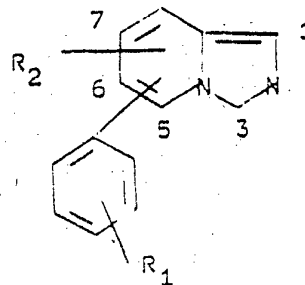
(21)	AP C 07 D / 277 587 3	(22)	20.06.85	(44)	16.07.86
(31)	622421	(32)	20.06.84	(33)	US

(71) siehe (73)  
 (72) Browne, Leslie J., Dr., GB  
 (73) Ciba-Geigy AG, 4002 Basel, CH

## (54) Verfahren zur Herstellung von substituierten Imidazo[1,5-a]pyridin-Derivaten

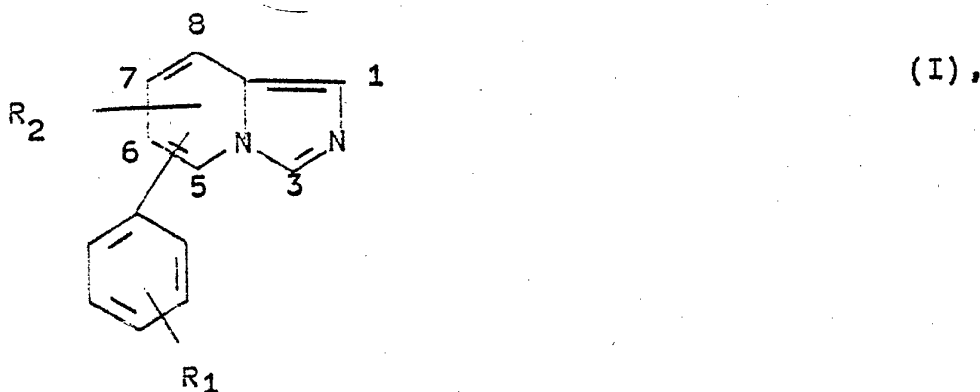
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Imidazo[1,5-a]pyridin-Derivaten für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen, die für die Behandlung von Krankheiten angewandt werden können, die auf Aromatasehemmung ansprechen.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I hergestellt, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff, Niederalkyl, substituiertes Niederalkyl, Nitro, Halogen, freies, verethertes oder verestertes Hydroxy, freies, verethertes, oxidiert-verethertes oder verestertes Mercapto, unsubstituiertes, mono- oder disubstituiertes Amino, Ammonio, freies oder funktionell abgewandeltes Sulfo, freies oder funktionell abgewandeltes Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl oder freies oder funktionell abgewandeltes Carboxy bedeutet; und R<sub>2</sub> für Wasserstoff, Niederalkyl, substituiertes Niederalkyl, Halogen; freies verethertes oder verestertes Hydroxy; freies, verethertes, oxidiert-verethertes oder verestertes Mercapto; freies oder funktionell abgewandeltes Carboxy oder Acyl steht; den 7,8-Dihydroderivaten davon; oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon. Formel I



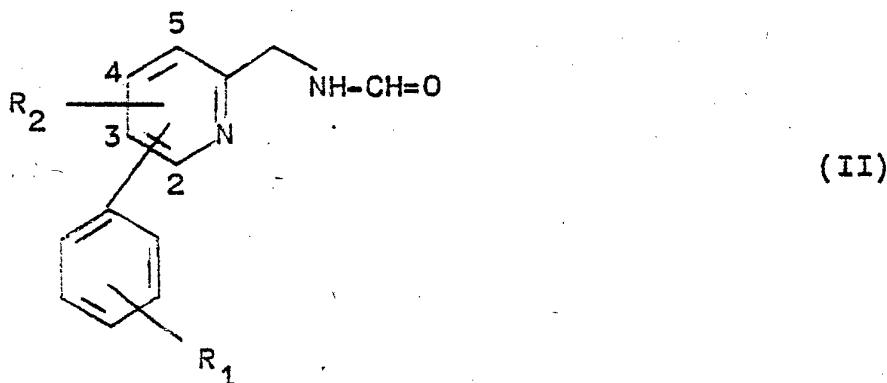
## Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten Imidazo-[1,5-a]pyridin-Derivaten der Formel I

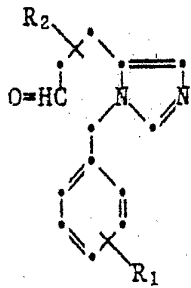
worin R<sub>1</sub>

Wasserstoff, Nideralkyl; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkyl, das durch Hydroxy, Nideralkoxy, Halogen oder Nideralkanoyloxy substituiert ist; Nideralkyl, das durch Nideralkanoyl, Amino, Nideralkylamino, Dinideralkylamino, Sulfo, Carboxy, Nideralkoxycarbonyl, Carbamoyl oder Cyan substituiert ist; Nitro, Nideralkoxy, Nideralkanoyloxy, Phenylsulfonyloxy, Nideralkylsulfonyloxy, Nideralkylthio, Nideralkylsulfinyl, Nideralkylsulfonyl, Nideralkanoylthio, Amino, Nideralkylamino, Dinideralkylamino, Nideralkylenamino, N-Morpholino, N-Thiomorpholino, gegebenenfalls in 4-Stellung durch Nideralkyl substituiertes N-Piperazino, Trinideralkylammonio, Sulfo, Nideralkoxysulfonyl, Sulfamoyl, Nideralkylsulfamoyl, Dinideralkylsulfamoyl; Iminomethyl, das gegebenenfalls am Stickstoff durch Hydroxy, Nideralkoxy, Nideralkanoyloxy, Nideralkyl, Phenyl oder Amino substituiert ist; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl oder Benzoyl bedeutet, und R<sub>2</sub> für Wasserstoff, Nideralkyl, Phenylnideralkyl, Carboxy-nideralkyl, Nideralkoxycarbonylnideralkyl, Halogen, Hydroxy, Nideralkoxy, Nideralkanoyloxy, Mercapto, Nideralkylthio, Phenyl-nideralkylthio, Phenylthio, Nideralkanoylthio, Carboxy, Nideralkoxycarbonyl oder Nideralkanoyl steht; den 7,8-Dihydroderivaten davon und ferner solchen 7,8-Dihydroderivaten, worin R<sub>1</sub> Hydroxymethyl, Nideralkoxymethyl, Halogenmethyl, Nideralkanoyloxymethyl, Halogen, Hydroxy, Mercapto, Formyl, Carboxy, Nideralkoxycarbonyl, Carbamoyl, Nideralkylcarbamoyl, Dinideralkylcarbamoyl, Cyan, 5-Tetrazolyl, gegebenenfalls durch Nideralkyl substituiertes 4,5-Dihydro-2-oxazolyl oder Hydroxycarbamoyl bedeutet und R<sub>2</sub> wie oben unter Formel I definiert ist; oder Verbindungen der Formel I<sup>x</sup>, worin n für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht; R<sub>1</sub> wie oben unter Formel I definiert ist oder R<sub>1</sub> zusätzlich Hydroxymethyl, Nideralkoxymethyl, Halogenmethyl, Nideralkanoyloxymethyl, Halogen, Hydroxy, Mercapto, Formyl, Carboxy, Nideralkoxycarbonyl, Carbamoyl, Nideralkylcarbamoyl, Dinideralkylcarbamoyl, Cyan, 5-Tetrazolyl, gegebenenfalls durch Nideralkyl substituiertes 4,5-Dihydro-2-oxazolyl oder Hydroxycarbamoyl bedeuten kann, wenn n für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht oder wenn n für 2 steht und R<sub>2</sub> Phenylnideralkyl, Carboxy-nideralkyl, Nideralkoxycarbonyl-nideralkyl, Nideralkonoyloxy, Mercapto, Nideralkylthio, Phenyl-nideralkylthio, Phenylthio, Nideralkanoylthio, Carboxy, Nideralkoxycarbonyl oder Nideralkanoyl bedeutet; und R<sub>2</sub> wie oben unter Formel I definiert ist; wobei der Phenylring in den Resten Phenylsulfonyloxy, Phenyliminoethyl, Benzoyl, Phenyl-nideralkyl, Phenyl-nideralkylthio und Phenylthio unsubstituiert oder durch Nideralkyl, Nideralkoxy oder Halogen substituiert sein kann; wobei in einer Verbindung der Formel I<sup>x</sup> die beiden Substituenten C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> an jedem der gesättigten Kohlenstoffatome des gesättigten Rings angeknüpft sein können, entweder beide am selben Kohlenstoffatom oder beide an verschiedenen Kohlenstoffatomen, Stereoisomeren, Mischungen dieser Stereoisomeren oder Salze davon, **gekennzeichnet dadurch**, daß man

a) eine Verbindung der Formel II

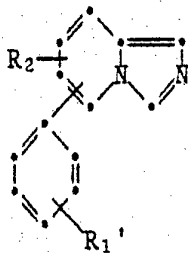


oder ein 4,5-Dihydroderivat davon, ringschließt, um eine Verbindung der Formel I bzw. ein 7,8-Dihydroderivat davon zu erhalten, oder

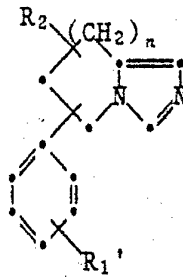


(III),

worin  $R_2$  wie angedeutet an jedem der Kohlenstoffatome, einschließlich des Carbonylkohlenstoffs angeknüpft sein kann, ringschließt, um ein 7,8-Dihydroderivat einer Verbindung der Formel I zu erhalten, worin der Substituent  $C_6H_4-R_1$  in 5-Stellung angeknüpft ist, oder  
c)/f) in einer Verbindung der Formel IV oder VII

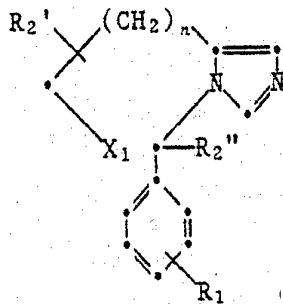


(IV),



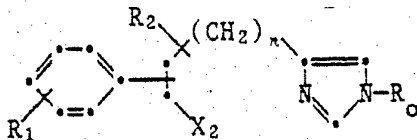
(VII)

oder in einem 7,8-Dihydroderivat der Formel IV, worin  $R_1'$  jeweils eine Gruppe bedeutet, die in Cyan umgewandelt werden kann,  $R_1'$  in Cyan umwandelt, um eine Verbindung der Formel I, ein 7,8-Dihydroderivat davon bzw. eine Verbindung der Formel I\* zu erhalten, worin  $R_1$  Cyan bedeutet, oder  
d) eine Verbindung der Formel V



(V),

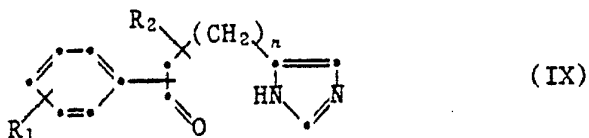
worin wenigstens einer der Reste  $R_2'$  und  $R_2''$  Wasserstoff und der andere einen Rest  $R_2$  wie unter Formel I\* definiert bedeutet, und  $X_1$  eine Abgangsgruppe bedeutet, und  $R_2$  an jedem der Kohlenstoffatome wie angedeutet angeknüpft sein kann, ringschließt, um eine Verbindung der Formel I\* zu erhalten, worin der Substituent  $C_6H_4-R_1$  in 5-Stellung angeknüpft ist; oder  $X_1$  eine Gruppe = CH-COOH oder einen Niederalkylester davon bedeutet,  $R_2'$  für Wasserstoff steht und  $R_2''$  wie unter Formel I\* definiert ist, ringschließt, um eine Verbindung der Formel I\* zu erhalten, worin der Substituent  $C_6H_4-R_1$  in 5-Stellung angeknüpft ist und die 6-Stellung durch Carboxymethyl oder Niederalkoxy-carbonylmethyl substituiert ist, oder  
e) eine Verbindung der Formel VI



(VI)

worin die Substituenten  $C_6H_4-R_1$  und  $R_2$  an jedem der Kohlenstoffatome wie angedeutet angeknüpft sein können, entweder beide Reste am selben Kohlenstoffatom oder beide an verschiedenen Kohlenstoffatomen,  $R_0$  eine NH-Schutzgruppe oder Wasserstoff bedeutet und  $X_2$  eine Abgangsgruppe bedeutet, ringschließt, um eine Verbindung der Formel I\* zu erhalten; oder

g) eine Verbindung der Formel IX



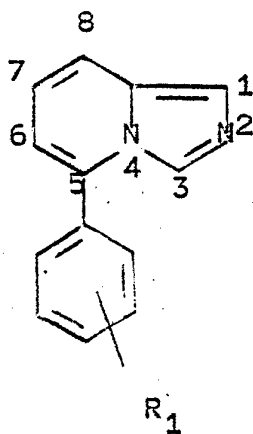
worin die Substituenten  $C_6H_4-R_1$  und  $R_2$  an jedem der Kohlenstoffatome einschließlich dem Carbonylkohlenstoff wie angedeutet angeknüpft sein können, entweder beide Reste am selben Kohlenstoffatom oder beide an verschiedenen Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls unter reduktiven Bedingungen, ringschließt, um ein 7,8-Dihydroderivat einer Verbindung der Formel I oder, im Falle von reduktiven Bedingungen, eine Verbindung der Formel I\* erhält, oder

h) eine Verbindung analog zu Formel I, oder ein 7,8-Dihydroderivat davon, oder eine Verbindung analog zu Formel I\*, welche jeweils eine zusätzliche Carboxygruppe in 1- oder 3-Stellung enthält, decarboxyliert, um eine Verbindung der Formel I, ein 7,8-Dihydroderivat davon oder eine Verbindung der Formel I\* zu erhalten; wobei in den Ausgangsverbindungen der Formel II bis VII und IX die Symbole  $n$ ,  $R_1$  und  $R_2$  die unter Formel I bzw. I\* angegebenen Bedeutungen haben; und/oder eine Verbindung der Formel I, oder ein 7,8-Dihydroderivat davon, zu einem entsprechenden 5,6,7,8-Tetrahydroderivat der Formel I\* reduziert, wobei gegebenenfalls gleichzeitig eine Reduktion des Substituenten  $R_1$  und/oder  $R_2$  in einen anderen Substituenten  $R_1$  und/oder  $R_2$  stattfindet; und/oder eine Verbindung der Formel I\*, worin  $R_2$  Carboxy bedeutet, decarboxyliert, um eine Verbindung der Formel I\* zu erhalten, worin  $R_2$  Wasserstoff ist; und/oder eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Erfindung umwandelt und/oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz umwandelt und/oder eine erhaltene freie Verbindung in ein Salz umwandelt und/oder ein erhaltenes Gemisch von Isomeren oder Racematen in die einzelnen Isomeren oder Racematen auf trennt und/oder ein enantiomeres Gemisch, etwa ein Racemat, in die optischen Antipoden aufspaltet.

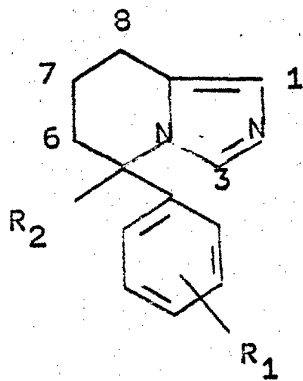
2. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I, worin  $R_1$  Niederalkyl, Hydroxy- $C_2-C_7$ -alkyl; Niederalkyl, das durch Amino, Diniederalkylamino, 2 bis 5 Fluoratome, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl oder Cyan substituiert ist; Nitro, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Sulfo, Sulfamoyl, Iminomethyl oder Iminomethyl, das am Stickstoff durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Niederalkyl oder Phenyl substituiert ist, bedeutet und  $R_2$  für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen steht; oder Verbindungen der Formel I\*, worin  $n$  für 1, 2 oder 3 steht;  $R_1$  wie oben unter Formel I definiert ist oder  $R_1$  zusätzlich Hydroxymethyl, Halogen, Hydroxy, Formyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Diniederalkylcarbamoyl oder Cyan bedeuten kann, wenn  $n$  für 1 oder 3 steht oder wenn  $n$  für 2 steht und  $R_2$  Phenyl-niederalkyl, Carboxy-niederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Niederalkylthio, Phenyl-niederalkylthio, Phenylthio, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkanoyl bedeutet; und  $R_2$  Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl-niederalkyl, Carboxy-niederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Halogen, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Phenyl-niederalkylthio, Phenylthio, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkanoyl, bedeutet; wobei in einer Verbindung der Formel I\* die beiden Substituenten  $C_6H_4-R_1$  und  $R_2$  an jedem der gesättigten Kohlenstoffatome des gesättigten Rings angeknüpft sein können, entweder beide am selben Kohlenstoffatom oder beide an verschiedenen Kohlenstoffatomen; Stereoisomere, Mischungen dieser Stereoisomeren oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon hergestellt werden.

3. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I\*, worin  $n$  für 1, 2 oder 3 steht;  $R_1$  Niederalkyl, Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino bedeutet oder  $R_1$  zusätzlich Hydroxymethyl, Halogen, Formyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Diniederalkylcarbamoyl oder Cyan bedeuten kann, wenn  $n$  für 1 oder 3 steht oder wenn  $n$  für 2 steht und  $R_2$  Phenyl-niederalkyl, Carboxyniederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Niederalkylthio, Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl bedeutet; und  $R_2$  Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl-niederalkyl, Carboxy-niederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Niederalkylthio, Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl bedeutet; wobei die beiden Substituenten  $C_6H_4-R_1$  und  $R_2$  an jedem der gesättigten Kohlenstoffatome des gesättigten Rings angeknüpft sein können, entweder beide am selben Kohlenstoffatom oder beide an verschiedenen Kohlenstoffatomen; Stereoisomere, Mischungen dieser Stereoisomeren oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon hergestellt werden.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia



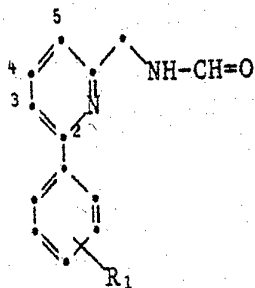
worin  $R_1$  Cyan, Nitro oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl bedeutet, den 7,8-Dihydroderivaten davon oder den 5,6,7,8-Tetrahydroderivaten davon mit der Formel Ib



(Ib)

worin  $R_1$  wie oben unter Formel Ia definiert ist und  $R_2$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, Halogen, verethertes oder verestertes Hydroxy, verethertes oder verestertes Mercapto, Carboxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkynoyl bedeutet, Stereoisomeren, Mischungen dieser Stereoisomeren oder Salzen dieser Verbindungen, gekennzeichnet dadurch, daß man

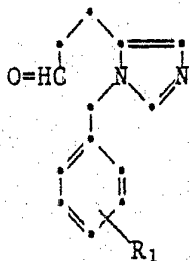
) eine Verbindung der Formel IIa



(IIa),

worin  $R_1$  wie oben unter Formel Ia definiert ist, oder ein 4,5-Dihydroderivat davon, unter sauren Bedingungen cyclisiert, um eine Verbindung der Formel Ia oder ein 7,8-Dihydroderivat davon zu erhalten, oder

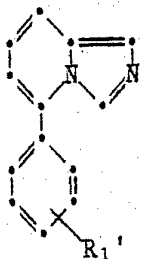
) zur Herstellung eines 7,8-Dihydroderivates einer Verbindung der Formel Ia, eine Verbindung der Formel IIIa



(IIIa),

worin  $R_1$  wie oben unter Formel Ia definiert ist, unter basischen Bedingungen cyclisiert, oder

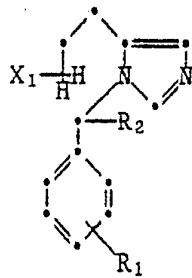
) in einer Verbindung der Formel IVa



(IVa),

worin  $R_1'$  einen Rest bedeutet, der in Cyan umgewandelt werden kann, oder in einem 7,8-Dihydroderivat davon,  $R_1'$  in Cyan umwandelt, um eine Verbindung der Formel Ia, oder ein 7,8-Dihydroderivat davon, zu erhalten, oder

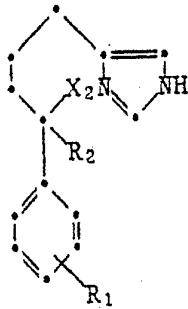
d) eine Verbindung der Formel Vb



(Vb),

worin  $R_1$  und  $R_2$  wie oben unter Formel Ib definiert sind und  $X_1$  eine Abgangsgruppe bedeutet, in Gegenwart einer Base cyclisiert, um eine Verbindung der Formel Ib zu erhalten, oder

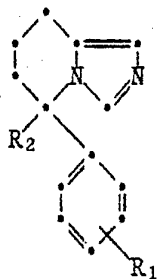
e) eine Verbindung der Formel VIb



(VIb),

worin  $R_1$  und  $R_2$  wie oben unter Formel Ib definiert sind und  $X_2$  eine Abgangsgruppe bedeutet, worin die NH-Gruppe durch eine NH-Schutzgruppe geschützt sein kann, in Gegenwart einer Base cyclisiert, um eine Verbindung der Formel Ib zu erhalten, oder

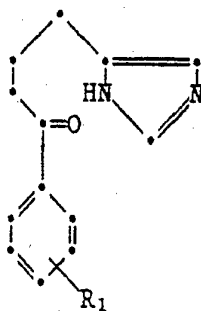
f) in einer Verbindung der Formel VIIb



(VIIb),

worin  $R_1'$  einen Rest bedeutet, der in Cyan umgewandelt werden kann und worin  $R_2$  wie oben unter Formel Ib definiert ist, den Rest  $R_1'$  in Cyan umwandelt, um eine Verbindung der Formel Ib zu erhalten, worin  $R_1$  Cyan bedeutet;

g) eine Verbindung der Formel IXb



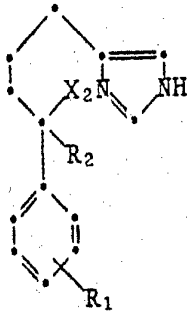
(IXb),

gegebenenfalls unter reduktiven Bedingungen, cyclisiert, um ein 7,8-Dihydroderivat einer Verbindung der Formel Ia oder, im Falle von reduktiven Bedingungen, eine Verbindung der Formel Ib zu erhalten, oder

h) eine Verbindung analog zu Formel Ia, oder ein 7,8-Dihydroderivat davon, oder eine Verbindung analog zu Formel Ib, die jeweils eine zusätzliche Carboxygruppe in 1- oder 3-Stellung enthält, decarboxyliert, um eine Verbindung der Formel Ia, ein 7,8-Dihydroderivat davon oder eine Verbindung der Formel Ib zu erhalten und/oder eine Verbindung der Formel Ib, worin  $R_2$  Carboxy ist, decarboxyliert, um eine andere Verbindung der Formel Ib zu erhalten, worin  $R_2$  Wasserstoff bedeutet, und/oder eine Verbindung der Formel Ia, oder ein 7,8-Dihydroderivat davon, mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators zum entsprechenden 5,6,7,8-Tetrahydroderivat der Formel Ib reduziert, und/oder eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Erfindung umwandelt und/oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung, die eine salzbildende Gruppe enthält, in ein Salz umwandelt und/oder ein erhaltenes racemisches Gemisch in die individuellen Enantiomere auftrennt.

5. Verfahren gemäß Punkt 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß man

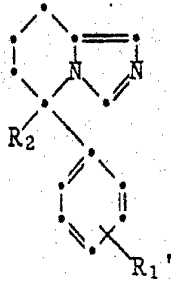
) eine Verbindung der Formel VIb



(VIb),

worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> wie oben unter Formel I b definiert sind und X<sub>2</sub> eine Abgangsgruppe bedeutet, in Gegenwart einer Base cyclisiert, um eine Verbindung der Formel I b zu erhalten, oder

1. in einer Verbindung der Formel VIIb

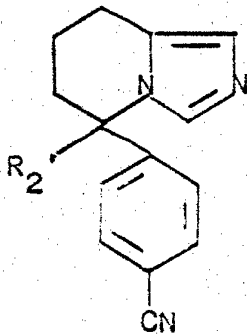


(VIIb),

worin R<sub>1</sub>' einen Rest bedeutet, der in Cyan umgewandelt werden kann und worin R<sub>2</sub> wie oben unter Formel I b definiert ist, den Rest R<sub>1</sub>' in Cyan umwandelt, um eine Verbindung der Formel I b zu erhalten, worin R<sub>1</sub> Cyan bedeutet; und/oder eine Verbindung der Formel I b zu erhalten, worin R<sub>1</sub> Cyan bedeutet; und/oder eine Verbindung der Formel I a, oder ein 7,8-Dihydroderivat davon, mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators zum entsprechenden 5,6,7,8-Tetrahydroderivat der Formel I b reduziert, und/oder eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Erfindung umwandelt und/oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz umwandelt und/oder eine freie Verbindung, die eine salzbildende Gruppe enthält, in ein Salz umwandelt und/oder eine erhaltene racemisches Gemisch in die individuellen Enantiomere auf trennt.

6. Verfahren gemäß Punkt 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I a, worin R<sub>1</sub> Cyan bedeutet, die 7,8-Dihydroderivate davon, oder die 5,6,7,8-Tetrahydroderivate davon mit der Formel I b, worin R<sub>1</sub> Cyan bedeutet und R<sub>2</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylthio, Arylthio oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl steht oder pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel I a und I b hergestellt werden.

7. Verfahren gemäß Punkt 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel I c



(Ic)

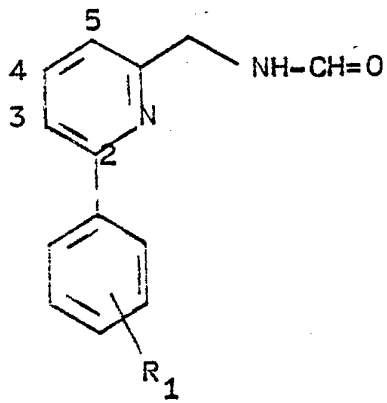
worin R<sub>2</sub>' Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylthio, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylthio, Arylthio oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl bedeutet, oder pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze davon hergestellt werden.

8. Verfahren gemäß Punkt 7, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Verbindung der Formel I c, worin R<sub>2</sub>' Wasserstoff bedeutet, mit dem Namen 5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin, oder pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze davon hergestellt werden.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I a, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff, verestertes Hydroxy, Sulfo, Amino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl oder Formyl in Form eines funktionellen Derivates bedeutet; oder den 5,6,7,8-tetrahydroverbindungen der Formel I b, worin R<sub>1</sub> wie oben unter Formel I a definiert ist und R<sub>2</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Halogen, verethertes Hydroxy, verestertes Hydroxy, verethertes Mercapto, verestertes Mercapto, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl steht; oder pharmazeutisch verwendbaren Salzen davon, **gekennzeichnet dadurch**, daß die im Punkt 4 angegebenen Verfahren angewendet werden.

10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I a, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff, verestertes Hydroxy, Sulfo, Amino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl oder Formyl in Form eines funktionellen Derivates bedeutet; oder den 5,6,7,8-tetrahydroverbindungen der Formel I b, worin R<sub>1</sub> wie oben unter Formel I a definiert ist und R<sub>2</sub> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Halogen, verethertes Hydroxy, verestertes Hydroxy, verethertes Mercapto, verestertes Mercapto, Carboxy-C<sub>1</sub>-

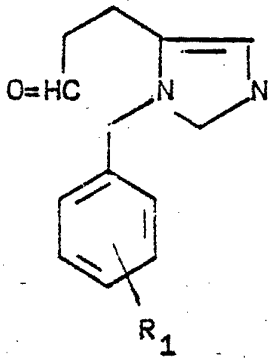
a) eine Verbindung der Formel IIa



(IIa),

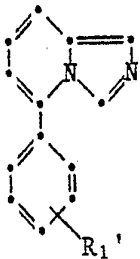
worin  $R_1$  wie oben unter Formel Ia definiert ist, oder ein 4,5-Dihydroderivat davon, unter sauren Bedingungen cyclisiert, um eine Verbindung der Formel Ia oder ein 7,8-Dihydroderivat davon zu erhalten, oder

b) zur Herstellung eines 7,8-Dihydroderivates einer Verbindung der Formel Ia, eine Verbindung der Formel IIIa



(IIIa),

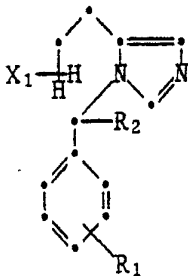
worin  $R_1$  wie oben unter Formel Ia definiert ist, unter basischen Bedingungen cyclisiert, oder  
c) in einer Verbindung der Formel IVa



(IVa),

worin  $R_1'$  einen Rest bedeutet, der in Cyan umgewandelt werden kann, oder in einem 7,8-Dihydroderivat davon,  $R_1'$  in Cyan umwandelt, um eine Verbindung der Formel Ia, oder ein 7,8-Dihydroderivat davon, zu erhalten, oder

d) eine Verbindung der Formel Vb



(Vb),

worin  $R_1$  und  $R_2$  wie oben unter Formel Ib definiert sind und  $X_1$  eine Abgangsgruppe bedeutet, in Gegenwart einer Base cyclisiert, um eine Verbindung der Formel Ib zu erhalten, oder



C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl steht; oder pharmazeutisch verwendbaren Salzen davon, **gekennzeichnet dadurch**, daß die im Punkt 5 angegebenen Verfahren angewendet werden.

11. Verfahren gemäß Punkt 10, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel Ia oder Ib hergestellt werden, worin R<sub>1</sub> Halogen oder Carbamoyl bedeutet.

12. Verfahren gemäß Punkt 10, **gekennzeichnet dadurch**, daß Verbindungen der Formel Ia, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff, verestertes Hydroxy, Sulfo, Amino oder Formyl in Form eines funktionellen Derivates bedeutet; oder die 5,6,7,8-Tetrahydroverbindungen der Formel Ib, worin R<sub>1</sub> wie oben unter Formel Ia angegeben definiert ist und R<sub>2</sub> für Wasserstoff steht; oder worin R<sub>1</sub> Wasserstoff, verestertes Hydroxy, Sulfo, Amino, Carboxy, Carboxy in Form eines funktionellen Derivates, Formyl oder Formyl in Form eines funktionellen Derivates bedeutet und R<sub>2</sub> für C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Aryl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, Halogen, verethertes oder verestertes Hydroxy, verethertes oder verestertes Mercapto, Carboxy-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy-carbonyl-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkanoyl steht; oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon hergestellt werden.

13. Verfahren gemäß Punkt 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin, ein Stereoisomeres davon, Mischungen dieser Stereoisomeren oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon herstellt.

14. Verfahren gemäß Punkt 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 5-(p-Cyanphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon herstellt.

15. Verfahren gemäß Punkt 9, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 5-(p-Bromphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]-pyridin, ein Stereoisomeres davon, Mischungen dieser Stereoisomeren oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon herstellt.

16. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 5H-5-(4-Cyanphenyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazol, ein Stereoisomeres davon, Mischungen dieser Stereoisomeren oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon herstellt.

17. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 5H-5-(4-Cyanphenyl)-6,7,8,9-tetrahydroimidazo[1,5-a]azepin, ein Stereoisomeres davon, Mischungen dieser Stereoisomeren oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon herstellt.

18. Verfahren gemäß Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 5-(4-Cyanphenyl)-6-ethoxycarbonylmethyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin, ein Stereoisomeres davon, Mischungen dieser Stereoisomeren oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon herstellt.

19. Verfahren gemäß Punkt 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 5-(p-Cyanphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon herstellt.

20. Verfahren gemäß Punkt 10, **gekennzeichnet dadurch**, daß man 5-(p-Bromphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]-pyridin, ein Stereoisomeres davon, Mischungen dieser Stereoisomeren oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon herstellt.

21. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, **gekennzeichnet dadurch**, daß man eine nach dem Verfahren gemäß Punkt 1, 4 oder 9 erhaltene Verbindung oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz einer solchen Verbindung mit einem pharmazeutisch verwendbaren Trägermaterial mischt.

22. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, **gekennzeichnet dadurch**, daß man eine nach dem Verfahren gemäß Punkt 5 oder 10 erhaltene Verbindung oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz einer solchen Verbindung mit einem pharmazeutisch verwendbaren Trägermaterial mischt.

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Imidazo[1,5-a]pyridin-Derivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, beispielsweise mit hemmender Wirkung auf die Aromatase bei Säugetieren.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel beispielsweise für die Behandlung von Krankheiten, die Oestrogen-abhängig sind.

### Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es sind keine Angaben darüber bekannt, welche Verbindungen mit Aromatase-hemmender Wirkung bisher angewandt wurden. Es sind auch keine Angaben bekannt über Verfahren zur Herstellung von substituierten Imidazo[1,5-a]pyridin-Derivaten.

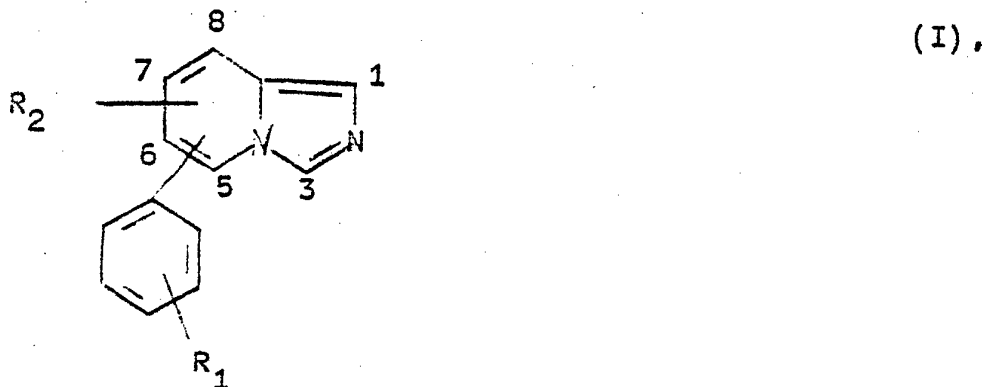
## Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere mit Aromatase-hemmender Wirkung, die für die Behandlung von Krankheiten angewandt werden können, die Oestrogen-abhängig sind.

## Darlegung des Wesens der Erfindung

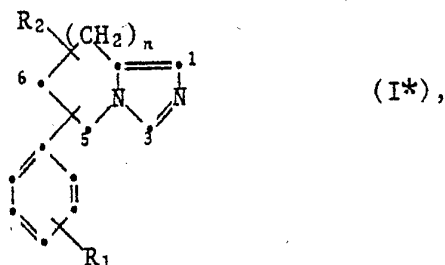
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden substituierte Imidazo[1,5-a]pyridin-Derivate der Formel I



hergestellt,

worin R<sub>1</sub> Wasserstoff, Niederalkyl, substituiertes Niederalkyl, Nitro, Halogen, freies, verethertes oder verestertes Hydroxy, freies, verethertes, oxidiert-verethertes oder verestertes Mercapto, unsubstituiertes, mono- oder disubstituiertes Amino, Ammonio, freies oder funktionell abgewandeltes Sulfo, freies oder funktionell abgewandeltes Formyl, C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>-Acyl oder freies oder funktionell abgewandeltes Carboxy bedeutet; und R<sub>2</sub> für Wasserstoff, Niederalkyl, substituiertes Niederalkyl, Halogen; freies, verethertes oder verestertes Hydroxy; freies, verethertes, oxidiert-verethertes oder verestertes Mercapto; freies oder funktionell abgewandeltes Carboxy oder Acyl steht; den 7,8-Dihydroderivaten davon; oder von Verbindungen der Formel I\*



worin n 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, und R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> wie oben unter Formel I definiert sind; wobei die beiden Substituenten C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> an jedem der gesättigten Kohlenstoffatome des gesättigten Rings angeknüpft sein können, entweder beide am selben Kohlenstoffatom oder beide an verschiedenen Kohlenstoffatomen; Stereoisomeren, Mischungen dieser Stereoisomeren oder pharmazeutisch verwendbaren Salzen davon zur Herstellung eines Arzneimittels für die therapeutische Behandlung von Krankheiten, die auf Aromatasehemmung ansprechen. Ferner betrifft die Erfindung pharmazeutische Präparate, die solche Verbindungen enthalten, neue Verbindungen dieser Art, Verfahren zur Herstellung der letzteren, pharmazeutische Präparate enthaltend die letzteren und die Verwendung der letzteren als pharmazeutische Wirkstoffe oder zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten.

Organische Reste, die mit dem Ausdruck „nieder“ bezeichnet sind, enthalten gewöhnlich bis und mit 7, vorzugsweise bis und mit 4, Kohlenstoffatome.

Die Verbindungen der Formel I\* sowie bestimmte 7,8-Dihydroderivate der Formel I enthalten wenigstens ein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Sie können als R- oder S-Enantiomere sowie als enantiomere Mischungen davon, etwa als Racemat, auftreten. Die vorliegende Erfindung umfaßt alle diese Formen, auch alle weiteren Isomere, und Mischungen von wenigstens 2 Isomeren, z. B. Diastereomeregemische oder Enantiomeregemische, die dann vorliegen können, wenn ein oder mehrere weitere asymmetrische Zentren im Molekül vorliegen. Niederalkyl ist z. B. n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl oder tert-Butyl, ferner n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl, Isohexyl oder n-Heptyl, vorzugsweise jedoch Ethyl und im besonderen Methyl.

Substituiertes Niederalkyl R<sub>1</sub> ist vorzugsweise substituiert durch Hydroxy, verethertes Hydroxy, z. B. Niederalkoxy, verestertes Hydroxy, z. B. Niederalkanoyloxy, Acyl, z. B. Niederalkanoyl, Amino, mono- oder disubstituiertes Amino, z. B. Niederalkylamino oder Diniederalkylamino, Halogen, vorzugsweise Fluor, freies oder funktionell abgewandeltes Sulfo, vorzugsweise Sulfo, oder freies oder funktionell abgewandeltes Carboxy, z. B. Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl oder Cyan.

Substituiertes Niederalkyl R<sub>2</sub> ist vorzugsweise substituiert durch Aryl oder freies oder funktionell abgewandeltes Carboxy, insbesondere Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl.

Halogen ist z. B. Brom oder Jod, vorzugsweise Fluor und insbesondere Chlor.

Veretheretes Hydroxy ist insbesondere Niederalkoxy, ferner z. B. Aryloxy oder Aryl-niederalkoxy. Verestertes Hydroxy ist z. B. Acyloxy, vorzugsweise Niederalkanoyloxy, kann aber z. B. auch Aroyloxy oder Niederalkoxycarbonyloxy bedeuten.

Veretheretes Mercapto ist im besonderen Niederalkylthio, kann aber auch z. B. Arylthio oder Aryl-niederalkylthio bedeuten. Oxidiertveretheretes Mercapto ist z. B. Arylsulfinyl oder Arylsulfonyl, und insbesondere Niederalkylsulfinyl oder Niederalkylsulfonyl. Verestertes Mercapto ist z. B. Acylthio, z. B. Niederalkanoylthio.

Monosubstituiertes Amino ist im besonderem Niederalkylamino, bedeutet ferner z. B. Arylamino, Aryl-niederalkylamino oder Acylamino, insbesondere Niederalkanoylamino, kann aber auch z. B. Aroylamino sein.

Disubstituiertes Amino ist im besonderem Diniederalkylamino, und kann ferner z. B. Niederalkylenamino; Oxa-, Thia- oder Aza-niederalkylenamino bedeuten, wobei im letzteren Rest das Azastickstoffatom gegebenenfalls z. B. durch einen Kohlenwasserstoffrest, wie etwa Niederalkyl, substituiert ist. Beispiele für diese Reste sind N-Morpholino, N-Thiomorpholino oder gegebenenfalls in 4-Stellung durch Niederalkyl substituiertes N-Piperazino.

Ammonio umfaßt z. B. quaternäre Ammoniumsalze, die sich von den entsprechenden obengenannten disubstituierten Aminogruppen ableiten und die als quaternären Substituenten z. B. gegebenenfalls substituiertes Niederalkyl, vorzugsweise Niederalkyl, Hydroxy-, Halogen- oder Aryl-niederalkyl enthalten. Im besonderen bedeutet Ammonio Triniederalkylammonio, z. B. Trimethylammonio. Die Ammoniumsalze entsprechen den unten definierten Salzen, insbesondere den Salzen, die als pharmazeutisch verwendbare, nicht toxische Säureadditionssalze angegeben sind, und vor allem den Salzen, die mit Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure oder Phosphorsäure gebildet werden.

Freies oder funktionell abgewandeltes Sulfo ist z. B. Sulfo ( $-\text{SO}_3\text{H}$ ), verestertes Sulfo, z. B. Niederalkoxysulfonyl, amidiertes Sulfo, z. B. Sulfamoyl, Niederalkylsulfamoyl oder Diniederalkylsulfamoyl, oder ein Sulfonylhalogenid, z. B. Sulfonylchlorid; und ist vorzugsweise Sulfo oder Sulfamoyl.

Freies oder funktionell abgewandeltes Formyl ist vorzugsweise Formyl oder Iminomethyl ( $-\text{CH}=\text{NH}$ ), welches am Stickstoff durch freies, veretheretes oder verestertes Hydroxy, z. B. Hydroxy, Niederalkoxy oder Niederalkanoyloxy, durch Niederalkyl, Aryl oder Amino substituiert sein kann; ferner aber auch z. B. ein Acetal, wie etwa ein Diniederalkylacetal, z. B. Dimethylacetal.

Acyl, das gewöhnlich 1–20 Kohlenstoffatome enthält, bedeutet das entsprechende Radikal einer Carbonsäure, vorzugsweise Aroyl oder Halogen- $\text{C}_2$ - $\text{C}_7$ -alkanoyl, und im besonderen Niederalkanoyl.

$\text{C}_1$ -Alkanoyl entspricht Formyl.

Freies oder funktionell abgewandeltes Carboxy ist z. B. Carboxy, verestertes Carboxy, vorzugsweise Niederalkoxycarbonyl; amidiertes Carboxy, vorzugsweise Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Diniederalkylcarbamoyl oder Hydroxycarbamoyl; oder Cyan. Weiterhin sind z. B. heterocyclische Derivate von Carboxy umfaßt, vorzugsweise 5-Tetrazolyl oder unsubstituiertes oder durch Niederalkyl substituiertes 4,5-Dihydro-2-oxazolyl.

Aryl als solches oder innerhalb von Resten wie z. B. Aryloxy, Aryl-niederalkylthio, Arylsulfonyl, Arylamino usw. bedeutet z. B. 1- oder 2-Naphthyl, vorzugsweise Phenyl, das durch z. B. Niederalkyl, Niederalkoxy und/oder Halogen substituiert, vorzugsweise monosubstituiert, ist, und in erster Linie Phenyl. Aroyl als solches oder innerhalb von Resten wie Aroyloxy usw. bedeutet Arylcarbonyl, im besonderen Benzoyl.

Niederalkoxy ist vorzugsweise Methoxy oder Ethoxy, ferner z. B. n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, Isobutoxy oder tert-Butoxy. Niederalkanoyloxy ist z. B. Formyloxy, Acetoxy, Propionyloxy oder Pivaloyloxy.

Niederalkanoyl ist z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl oder Pivaloyl. Halogen- $\text{C}_2$ - $\text{C}_7$ -Alkanoyl ist vorzugsweise Trifluoracetyl.

Niederalkanoylamino ist vorzugsweise Acetylamino oder Propionylamino, kann aber z. B. auch Formylamino sein.

Niederalkoxycarbonyl ist vorzugsweise Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl. Niederalkoxycarbonyloxy ist z. B. Methoxycarbonyloxy oder Ethoxycarbonyloxy.

Niederalkylamino bedeutet z. B. Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino oder Isopropylamino. Diniederalkylamino ist z. B. Dimethylamino, Ethylmethylamino oder Diethylamino. Niederalkylenamino enthält z. B. 2 bis 7, vorzugsweise 4 bis 6, Ringkohlenstoffatome und ist z. B. N-Pyrrolidino oder N-Piperidino.

Niederalkylthio ist z. B. Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio oder Isopropylthio, während Niederalkylsulfinyl z. B. Methylsulfinyl bedeutet und Niederalkylsulfonyl z. B. für Methylsulfonyl oder Ethylsulfonyl steht. Niederalkanoylthio ist vorzugsweise Formylthio oder Acetylthio.

Niederalkoxysulfonyl ist z. B. Methoxysulfonyl oder Ethoxysulfonyl. Niederalkylsulfamoyl ist z. B. N-Methyl- oder N-Ethylsulfamoyl, während Diniederalkylsulfamoyl z. B. Dimethyl- oder Diethylsulfamoyl bedeutet.

Niederalkylcarbamoyl ist z. B. N-Methylcarbamoyl oder N-Ethylcarbamoyl, während Diniederalkylcarbamoyl z. B. Dimethyl- oder Diethylcarbamoyl bedeutet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen bilden Säureadditionssalze. Diese werden vorzugsweise mit solchen anorganischen oder organischen Säuren, die pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze ergeben, hergestellt. Solche Säuren sind z. B. starke Mineralsäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder organische Säuren, insbesondere aliphatische oder aromatische Carbon- oder Sulfonsäuren, z. B. Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernsteinsäure-, Glykol-, Milch-, Hydroxybernsteinsäure-, Wein-, Zitronen-, Malein-, Fumar-, Hydroxymalein-, Brenztrauben-, Phenyllessig-, Benzoe-, 4-Aminobenzoe-, Anthranil-, 4-Hydroxybenzoe-, Salicyl-, 4-Aminosalicyl-, Pamo-, Glukon-, Nikotin-, Methansulfon-, Ethansulfon, Halogenbenzolsulfon-, p-Toluolsulfon-, Naphthalinsulfon-, Sulfanil- oder Cyclohexylsulfaminsäure; oder andere saure organische Substanzen, z. B. Ascorbinsäure. Ferner können Salze auch z. B. mit Aminosäuren, wie Arginin oder Lysin, gebildet werden.

Verbindungen der Erfindung, die saure Gruppen enthalten, z. B. eine freie Carboxy- oder Sulfogruppe, bilden insbesondere Metall- oder Ammoniumsalze, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, z. B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, ferner Ammoniumsalze, die von Ammoniak oder geeigneten organischen Aminen abgeleitet sind. Hier kommen insbesondere aliphatische, cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische oder araliphatische primäre, sekundäre oder tertiäre Mono-, Di- oder Polyamine in Frage, wie Niederalkylamine, z. B. Di- oder Triethylamin, Hydroxy-niederalkylamine, z. B. 2-Hydroxyethylamin, Bis-(2-hydroxyethyl)-amin oder Tris-(2-hydroxyethyl)-amin, basische aliphatische Ester oder Carbonsäuren, z. B. 4-Aminobenzoesäure-2-diethylaminoethylester, Niederalkylenamine, z. B. 1-Ethylpiperidin, Cycloalkylamine, z. B. Dicyclohexylamin, Benzylamine, z. B. N,N'-Dibenzylethylendiamin; ferner heterocyclische Basen, etwa vom Pyridintyp, z. B. Pyridin, Collidin oder Chinolin.

Bei Gegenwart mehrerer saurer oder basischer Gruppen können Mono- oder Polysalze gebildet werden. Erfindungsgemäße Verbindungen, die eine saure und eine basische Gruppe aufweisen, können ferner in Form von inneren Salzen, d. h. als Zwitterionen, vorliegen oder ein Teil des Moleküls kann als inneres Salz vorliegen und ein anderer Teil des Moleküls als normales Salz. Die oben erwähnten pharmazeutisch verwendbaren Salze sind bevorzugt. Zur Isolierung oder Reinigung können auch pharmazeutisch ungeeignete Salze Verwendung finden, z. B. die Pikrate.

Die Verbindungen der Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, z. B. hemmen sie die Aromatase bei Säugetieren einschließlich Menschen. Beispielsweise hemmen diese Verbindungen die metabolische Umwandlung von Androgenen zu Östrogenen. Daher sind Verbindungen der Formel I und I\* z. B. nützlich bei der Behandlung von Gynäkomastie, d. h. männlicher Brustentwicklung, dadurch, daß die Aromatisierung der Steroide bei solchen Männchen gehemmt wird. Ferner sind Verbindungen der Formel I und I\* z. B. nützlich bei der Behandlung von Krankheiten, die Östrogen-abhängig sind, einschließlich Östrogen-abhängigem Brustkrebs, insbesondere bei postmenopausalen Weibchen, dadurch daß die Östrogen-Synthese gehemmt wird. Diese Wirkungen können durch in vitro-Versuche oder in vivo-Tierversuche, vorzugsweise an Säugetieren, z. B. an Meerschweinchen, Mäusen, Ratten, Katzen, Hunden oder Affen, nachgewiesen werden.

Die in vitro-Hemmung der Aromataseaktivität kann z. B. mit der Methode, die in J. Biol. Chem. **249**, 5364 (1974) beschrieben ist, gezeigt werden. Ferner können IC<sub>50</sub>-Werte für die Aromatasehemmung z. B. in vitro aus enzymkinetischen Studien, die die Hemmung der Umwandlung von 4-<sup>14</sup>C-Androstendion zu 4-<sup>14</sup>C-Östron in menschlichen plazentalen Mikrosomen betreffen, erhalten werden. Die IC<sub>50</sub>-Werte der erfindungsgemäßen Verbindungen liegen etwa zwischen 10<sup>-6</sup> und etwa 10<sup>-9</sup> mol/l. In vivo kann die Aromatasehemmung z. B. durch die Unterdrückung des ovariellen Östrogengehalts weiblicher Ratten gezeigt werden, die zunächst mit Stutenserumgonadotropin und 2 Tage später mit menschlichem Choriongonadotropin injiziert werden, am folgenden Tag p. o. mit einer Verbindung der Erfindung behandelt werden und 1 h später mit Androstendion. Die minimale effektive Dosis der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt zwischen ungefähr 0,01 und ungefähr 10 mg/kg oder weniger. Die Antitumorwirkung, insbesondere bei Östrogen-abhängigen Tumoren, kann in vivo z. B. bei DMBA-induzierten Mammatumoren an weiblichen Sprague-Dawley-Ratten gezeigt werden. Die Anwendung von erfindungsgemäßen Verbindungen bewirkt eine fast vollständige Regression der Tumoren und unterdrückt weiterhin das Auftreten neuer Tumoren bei täglichen Dosen von ungefähr 1 bis ungefähr 20 mg/kg p. o. oder weniger.

Überraschenderweise fehlt den erfindungsgemäßen Verbindungen, die in vitro und in vivo als effektive Aromatasehemmer wirken, eine Hemmwirkung auf die Spaltung der Cholesterin-Seitenkette in vivo, da sie keine adrenale Hypertrophie induzieren, was durch endokrine Organuntersuchungen gezeigt werden kann.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften als Aromatasehemmer können die erfindungsgemäßen Verbindungen als Medikamente verwendet werden, z. B. in Form von pharmazeutischen Präparaten, z. B. für die Behandlung hormoneller Krankheiten, wie Östrogen-abhängiger Tumoren, im besonderem Mammakarzinom, und Anomalien, z. B. Gynäkomastie, bei Warmblütern einschließlich Menschen. Die neuen Verbindungen sind ferner wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung anderer pharmazeutisch wirksamer Verbindungen.

Vorzugsweise werden zur Herstellung eines Arzneimittels für die Behandlung von Krankheiten, die auf Aromatasehemmung ansprechen, Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> Wasserstoff, Niederalkyl; Niederalkyl, das durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Niederalkanoyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Halogen, Sulfo, Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl oder Cyan substituiert ist; Nitro, Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Phenylsulfonyloxy, Niederalkylsulfonyloxy, Mercapto, Niederalkylthio, Niederalkylsulfanyl, Niederalkylsulfanyl, Niederalkanoylthio, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkylenamino, N-Morpholino, N-Thiomorpholino, gegebenenfalls in 4-Stellung Niederalkyl-substituiertes N-Piperazino, Triniederalkylammonio, Sulfo, Niederalkoxy-sulfonyl, Sulfamoyl, Niederalkylsulfamoyl, Diniederalkylsulfamoyl, Formyl; Iminomethyl, das gegebenenfalls am Stickstoff durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Niederalkyl, Phenyl oder Amino substituiert ist; C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>-Alkanoyl, Benzoyl, Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Niederalkyl-carbamoyl, Diniederalkyl-carbamoyl, Cyan, 5-Tetrazolyl, gegebenenfalls Niederalkyl-substituiertes 4,5-Dihydro-2-oxazolyl oder Hydroxycarbamoyl bedeutet; und R<sub>2</sub> für Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl-niederalkyl, Carboxy-niederalkyl, Niederalkoxy-carbonyl-niederalkyl, Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Mercapto, Niederalkylthio, Phenyl-niederalkylthio, Phenylthio, Niederalkanoylthio, Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl oder Niederalkanoyl steht; die 7,8-Dihydroderivate davon; oder Verbindungen der Formel I\*, worin n für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht; und R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> wie oben unter Formel I definiert sind; wobei der Phenylring in den Resten Phenylsulfonyloxy, Phenyliminomethyl, Benzoyl, Phenyl-niederalkyl, Phenyl-niederalkylthio und Phenylthio unsubstituiert oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen substituiert sein kann; wobei in einer Verbindung der Formel I\* die beiden Substituenten C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> an jedem der gesättigten Kohlenstoffatome des gesättigten Rings angeknüpft sein können, entweder beide am selben Kohlenstoffatom oder beide an verschiedenen Kohlenstoffatomen; Stereoisomere, Mischungen dieser Stereoisomeren oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon verwendet.

Im besonderen werden die Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> Niederalkyl; Niederalkyl, das durch Hydroxy, Amino, Diniederalkylamino, 1-5 Fluoratome, Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl oder Cyan substituiert ist; Nitro, Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Sulfo, Sulfamoyl, Formyl, Iminomethyl; Iminomethyl, das am Stickstoff durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Niederalkyl oder Phenyl substituiert ist; Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, Niederalkyl-carbamoyl, Diniederalkyl-carbamoyl oder Cyan bedeutet; und R<sub>2</sub> für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen steht; oder Verbindungen der Formel I\*, worin n für 1, 2 oder 3 steht; R<sub>1</sub> wie oben unter Formel I definiert ist und R<sub>2</sub> Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl-niederalkyl, Carboxy-niederalkyl, Niederalkoxy-carbonyl-niederalkyl, Halogen, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Phenyl-niederalkylthio, Phenylthio, Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl oder Niederalkanoyl bedeutet; wobei in einer Verbindung der Formel I\* die beiden Substituenten C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> an jedem der gesättigten Kohlenstoffatome des gesättigten Rings angeknüpft sein können, entweder beide am selben Kohlenstoffatom oder beide an verschiedenen Kohlenstoffatomen; Stereoisomere, Mischung dieser Stereoisomeren oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon wie oben angegeben verwendet.

In erster Linie werden die Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> Niederalkyl, Hydroxy-niederalkyl, Halogen, Amino, Formyl, Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, Carbamoyl, N-Niederalkyl-carbamoyl oder Cyan bedeutet; und R<sub>2</sub> Wasserstoff ist; oder Verbindungen der Formel I\*, worin n für 1, 2 oder 3 steht; R<sub>1</sub> wie oben unter Formel I definiert ist und R<sub>2</sub> Wasserstoff, Niederalkylthio, Niederalkoxy-carbonyl, Phenyl-niederalkyl, Carboxy-niederalkyl oder Niederalkoxy-carbonyl-niederalkyl

bedeutet; wobei in einer Verbindung der Formel I\* die beiden Substituenten  $C_6H_4-R_1$  und  $R_2$  an jedem der gesättigten Kohlenstoffatome des gesättigten Rings angeknüpft sein können, entweder beide am selben Kohlenstoffatom oder beide an verschiedenen Kohlenstoffatomen; Stereoisomere, Mischungen dieser Stereoisomeren oder pharmazeutisch verwendbare Salze davon wie oben angegeben verwendet.

Die Erfindung betrifft ferner pharmazeutische Präparate, die eine Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  Wasserstoff, Niederalkyl; substituiertes Niederalkyl mit der Ausnahme von Hydroxymethyl; Nitro, Halogen, freies, verethertes oder verestertes Hydroxy, freies, verethertes, oxidiert-verethertes oder verestertes Mercapto, unsubstituiertes, mono- oder disubstituiertes Amino, Ammonio, freies oder funktionell abgewandeltes Sulfo, funktionell abgewandeltes Formyl oder  $C_2-C_{20}$ -Acyl bedeutet; und  $R_2$  für Wasserstoff, Niederalkyl, substituiertes Niederalkyl, Halogen; freies, verethertes oder verestertes Hydroxy; freies, verethertes, oxidiert-verethertes oder verestertes Mercapto; freies oder funktionell abgewandeltes Carboxy oder Acyl steht; ein 7,8-Dihydroderivat davon oder solch ein 7,8-Dihydroderivat, worin  $R_1$  freies oder funktionell abgewandeltes Carboxy, Formyl oder Hydroxymethyl bedeutet und  $R_2$  wie oben unter Formel I angegeben definiert ist; oder eine Verbindung der Formel I\*, worin n für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht;  $R_1$  wie oben unter Formel I definiert ist oder  $R_1$  zusätzlich freies oder funktionell abgewandeltes Carboxy, Formyl oder Hydroxymethyl bedeuten kann, wenn n für 0, 1, 3 oder 4 steht; und  $R_2$  wie oben unter Formel I definiert ist; wobei in einer Verbindung der Formel I\* die beiden Substituenten  $C_6H_4-R_1$  und  $R_2$  an jedem der gesättigten Kohlenstoffatome des gesättigten Rings angeknüpft sein können, entweder beide am selben Kohlenstoffatom oder beide an verschiedenen Kohlenstoffatomen; ein Stereoisomer, eine Mischung dieser Stereoisomeren oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon enthalten.

Die Erfindung betrifft insbesondere pharmazeutische Präparate, die eine Verbindung der Formel I, worin  $R_1$  Halogen, Hydroxy, Mercapto oder Niederalkyl, das durch Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy oder Halogen substituiert ist, bedeutet; und  $R_2$  für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen steht; oder eine Verbindung der Formel I\*, worin n für 2 steht,  $R_1$  wie oben unter Formel I definiert ist und  $R_2$  Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl-niederalkyl, Carboxy-niederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Halogen, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Phenyl-niederalkylthio, Phenylthio, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkanoyl bedeutet; wobei in einer Verbindung der Formel I\* die beiden Substituenten  $C_6H_4-R_1$  und  $R_2$  an jedem der gesättigten Kohlenstoffatome des gesättigten Rings angeknüpft sein können, entweder beide am selben Kohlenstoffatom oder beide an verschiedenen Kohlenstoffatomen; ein Stereoisomer, eine Mischung dieser Stereoisomeren oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon enthalten.

Die Erfindung betrifft ferner Verbindungen der Formel I, worin  $R_1$  Wasserstoff, Niederalkyl;  $C_2-C_7$ -Alkyl, das durch Hydroxy, Niederalkoxy, Halogen oder Niederalkanoyloxy substituiert ist; Niederalkyl, das durch Niederalkanoyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Sulfo, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl oder Cyan substituiert ist; Nitro, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Phenylsulfonyloxy, Niederalkylsulfonyloxy, Niederalkylthio, Niederalkylsulfinyl, Niederalkylsulfonyl, Niederalkanoylthio, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkylenamino, N-Morpholino, N-Thiomorpholino, gegebenenfalls in 4-Stellung durch Niederalkyl substituiertes N-Piperazino, Triniederalkylammonio, Sulfo, Niederalkoxysulfonyl, Sulfamoyl, Niederalkylsulfamoyl, Diniederalkylsulfamoyl; Iminomethyl, das gegebenenfalls am Stickstoff durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Niederalkyl, Phenyl oder Amino substituiert ist;  $C_2-C_7$ -Alkanoyl oder Benzoyl bedeutet, und  $R_2$  für Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl-niederalkyl, Carboxy-niederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Halogen, Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Mercapto, Niederalkylthio, Phenyl-niederalkylthio, Phenylthio, Niederalkanoylthio, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkanoyl steht; die 7,8-Dihydroderivate davon und ferner solche 7,8-Dihydroderivate, worin  $R_1$  Hydroxymethyl, Niederalkoxymethyl, Halogenmethyl, Niederalkanoyloxymethyl, Halogen, Hydroxy, Mercapto, Formyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Diniederalkylcarbamoyl, Cyan, 5-Tetrazolyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl substituiertes 4,5-Dihydro-2-oxazolyl oder Hydroxycarbamoyl bedeutet und  $R_2$  wie oben unter Formel I definiert ist; und Verbindungen der Formel I\*, worin n für 0, 1, 2, 3 oder 4 steht;  $R_1$  wie oben unter Formel I definiert ist oder  $R_1$  zusätzlich Hydroxymethyl, Niederalkoxymethyl, Halogenmethyl, Niederalkanoyloxymethyl, Halogen, Hydroxy, Mercapto, Formyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Diniederalkylcarbamoyl, Cyan, 5-Tetrazolyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl substituiertes 4,5-Dihydro-2-oxazolyl oder Hydroxycarbamoyl bedeuten kann, wenn n für 0, 1, 3 oder 4 steht oder wenn n für 2 steht und  $R_2$  Phenyl-niederalkyl, Carboxy-niederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Niederalkanoyloxy, Mercapto, Niederalkylthio, Phenyl-niederalkylthio, Phenylthio, Niederalkanoylthio, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkanoyl bedeutet; und  $R_2$  wie oben unter Formel I definiert ist; wobei der Phenylring in den Resten Phenylsulfonyloxy, Phenyliminomethyl, Benzoyl, Phenyl-niederalkyl, Phenyl-niederalkylthio und Phenylthio unsubstituiert oder durch Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen substituiert sein kann; wobei in einer Verbindung der Formel I\* die beiden Substituenten  $C_6H_4-R_1$  und  $R_2$  an jedem der gesättigten Kohlenstoffatome des gesättigten Rings angeknüpft sein können, entweder beide am selben Kohlenstoffatom oder beide an verschiedenen Kohlenstoffatomen; Stereoisomere, Mischungen dieser Stereoisomeren und Salze davon.

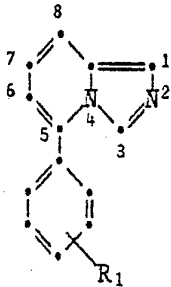
Die Erfindung betrifft besonders Verbindungen der Formel I, worin  $R_1$  Niederalkyl, Hydroxy- $C_2-C_7$ -alkyl; Niederalkyl, das durch Amino, Diniederalkylamino, 2 bis 5 Fluoratome, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl oder Cyan substituiert ist; Nitro, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Sulfo, Sulfamoyl, Iminomethyl oder Iminomethyl, das am Stickstoff durch Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Niederalkyl oder Phenyl substituiert ist, bedeutet und  $R_2$  für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen steht; und Verbindungen der Formel I\*, worin n für 1, 2 oder 3 steht;  $R_1$  wie oben unter Formel I definiert ist oder  $R_1$  zusätzlich Hydroxymethyl, Halogen, Hydroxy, Formyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Diniederalkylcarbamoyl oder Cyan bedeuten kann, wenn n für 1 oder 3 steht oder wenn n für 2 steht und  $R_2$  Phenyl-niederalkyl, Carboxy-niederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Niederalkylthio, Phenyl-niederalkylthio, Phenylthio, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkanoyl bedeutet; und  $R_2$  Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl-niederalkyl, Carboxy-niederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Halogen, Niederalkoxy, Niederalkylthio, Phenyl-niederalkylthio, Phenylthio, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl oder Niederalkanoyl bedeutet; wobei in einer Verbindung der Formel I\* die beiden Substituenten  $C_6H_4-R_1$  und  $R_2$  an jedem der gesättigten Kohlenstoffatome des gesättigten Rings angeknüpft sein können, entweder beide am selben Kohlenstoffatom oder beide an verschiedenen Kohlenstoffatomen; Stereoisomere, Mischungen dieser Stereoisomeren und pharmazeutisch verwendbare Salze davon.

Die Erfindung betrifft ganz besonders Verbindungen der Formel I\*, worin n für 1, 2 oder 3 steht;  $R_1$  Niederalkyl, Amino, Niederalkylamino oder Diniederalkylamino bedeutet oder  $R_1$  zusätzlich Hydroxymethyl, Halogen, Formyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, Diniederalkylcarbamoyl oder Cyan bedeuten kann, wenn n für 1 oder

3 steht oder wenn n für 2 steht und  $R_2$  Phenyl-niederalkyl, Carboxy-niederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Niederalkylthio, Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl bedeutet; und  $R_2$  Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl-niederalkyl, Carboxy-niederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Niederalkylthio, Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl bedeutet; wobei die beiden Substituenten  $C_6H_4-R_1$  und  $R_2$  an jedem der gesättigten Kohlenstoffatome des gesättigten Rings angeknüpft sein können, entweder beide am selben Kohlenstoffatom oder beide an verschiedenen Kohlenstoffatomen; Stereoisomere, Mischungen dieser Stereoisomeren und pharmazeutisch verwendbare Salze davon.

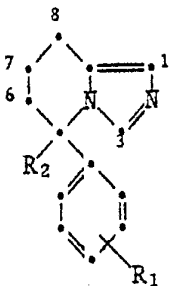
Verbindungen der Formel I, worin  $R_1$  Cyan oder Halogen, insbesondere Cyan, bedeutet und  $R_2$  für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen, insbesondere Wasserstoff, steht, und Verbindungen der Formel I', worin n für 2 steht,  $R_1$  Cyan oder Halogen, insbesondere Cyan, bedeutet und  $R_2$  für Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl-niederalkyl, Carboxy-niederalkyl, Niederalkoxycarbonyl-niederalkyl, Niederalkylthio, Carboxy oder Niederalkoxycarbonyl, insbesondere Wasserstoff, steht, bilden eine weitere Verkörperung der Erfindung.

Eine besondere Ausführungsform der Erfindung bilden die Verbindungen der Formel Ia



(Ia)

worin  $R_1$  Cyan, Nitro oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl bedeutet, die 7,8-Dihydroderivate davon und die 5,6,7,8-Tetrahydroderivate davon mit der Formel Ib



(Ib)

worin  $R_1$  wie oben unter Formel Ia definiert ist und  $R_2$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, Halogen, verethertes oder verestertes Hydroxy, verethertes oder verestertes Mercapto, Carboxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkanoyl bedeutet, Stereoisomere, Mischungen dieser Stereoisomeren und Salze dieser Verbindungen.

Die 5,6,7,8-Tetrahydroderivate der Formel Ib besitzen ein chirales Kohlenstoffatom in 5-Stellung. Die 5R- und 5S-Enantiomeren sowie die 5(R,S)-Racemate fallen unter den Umfang der vorliegenden Erfindung.

Die zur Definition der Verbindungen der Formel Ia und Ib verwendeten Allgemeinbegriffe haben vorzugsweise die folgenden Bedeutungen:

$C_1$ - $C_4$ -Alkyl  $R_1$  oder  $R_2$  ist z. B. Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, sek-Butyl oder tert-Butyl, und vorzugsweise Methyl.

Halogen  $R_2$  ist z. B. Fluor oder Brom, oder vorzugsweise Chlor.

Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl  $R_2$  ist z. B. Benzyl.

Verethertes Hydroxy oder Mercapto  $R_2$  ist z. B. eine Hydroxy- oder Mercaptogruppe, die durch  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, z. B. Methyl oder Ethyl, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, z. B. Benzyl, 2-Phenylethyl oder Diphenylmethyl, oder Aryl, z. B. Phenyl, verethert ist.

Verethertes Hydroxy oder Mercapto  $R_2$  ist vorzugsweise  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, z. B. Methoxy oder Ethoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylthio, z. B. Methyl- oder Ethylthio, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkylthio, z. B. Benzylthio, 2-Phenylethylthio oder Diphenylmethylthio, oder Arylthio, z. B. Phenylthio.

Verestertes Hydroxy oder Mercapto  $R_2$  ist z. B. eine Hydroxy- oder Mercaptogruppe, die durch Acyl, z. B.  $C_1$ - $C_4$ -Alkanoyl, wie Formyl oder Acetyl, verestert ist.

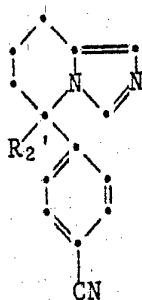
Carboxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl  $R_2$  ist z. B. Carboxymethyl oder 2-Carboxyethyl.  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl  $R_2$  ist z. B. Methoxy- oder Ethoxycarbonylmethyl.

$C_1$ - $C_4$ -Alkanoyl  $R_2$  ist z. B. Formyl, Acetyl oder Propionyl.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Verbindungen der Formel Ia, worin  $R_1$  Cyan bedeutet, die 7,8-Dihydroderivate davon, und die 5,6,7,8-Tetrahydroderivate davon mit der Formel Ib, worin  $R_1$  Cyan bedeutet und  $R_2$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, z. B. Methyl oder Ethyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, z. B. Methoxy oder Ethoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylthio, z. B. Methyl- oder Ethylthio, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkylthio, z. B. Benzylthio, 2-Phenylethylthio oder Diphenylmethylthio, Arylthio, z. B. Phenylthio, oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkanoyl, z. B. Formyl oder Acetyl, steht und pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel Ia und Ib.

Vor allem bevorzugt sind die Verbindungen der Formel Ia, worin  $R_1$  Cyan bedeutet, vorzugsweise in para-Stellung angeknüpft, die 7,8-Dihydroderivate davon und die 5,6,7,8-Tetrahydroderivate davon mit der Formel Ib, worin  $R_1$  wie oben unter Formel Ia definiert ist und  $R_2$  für Wasserstoff steht, und pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze davon.

In erster Linie betrifft die Erfindung Verbindungen der Formel Ic



(Ic)

worin  $R_2$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, z. B. Methyl oder Ethyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy, z. B. Methoxy oder Ethoxy,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylthio, z. B. Methyl- oder Ethylthio, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkylthio, z. B. Benzylthio, 2-Phenylethylthio oder Diphenylmethylthio, Arylthio, z. B. Phenylthio, oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkanoyl, z. B. Formyl oder Acetyl, bedeutet und pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze davon. Speziell bevorzugt ist die Verbindung der Formel Ic, worin  $R_2$  Wasserstoff bedeutet, und pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze von dieser Verbindung.

Weiterhin bevorzugt sind die Verbindungen der Formel Ia, worin  $R_1$  Wasserstoff; verestertes Hydroxy, insbesondere Halogen oder eine Sulfonyloxygruppe, z. B. p-Toluolsulfonyloxy, Benzolsulfonyloxy oder Mesyloxy; Sulfo, Amino, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, z. B. tert-Butylcarbamoyl, oder Formyl in Form eines funktionellen Derivates, z. B. Hydroxyiminomethyl, bedeutet; und die 5,6,7,8-Tetrahydroverbindungen der Formel Ib, worin  $R_1$  wie oben unter Formel Ia definiert ist und  $R_2$  für Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl; Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, z. B. Benzyl; Halogen, verethertes Hydroxy, z. B.  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy; verestertes Hydroxy, wie Acyloxy, z. B.  $C_1$ - $C_4$ -Alkanoyloxy; verethertes Mercapto, wie  $C_1$ - $C_4$ -Alkylthio; Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkylthio, z. B. Benzylthio, 2-Phenylethylthio oder Diphenylmethylthio; oder Arylthio, z. B. Phenylthio; verestertes Mercapto, wie Acylthio, z. B.  $C_1$ - $C_4$ -Alkanoylthio; Carboxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkanoyl steht; und pharmazeutisch verwendbare Salze davon.

Von letzteren Verbindungen der Formel Ia und Ib sind die von speziellem Interesse, worin  $R_1$  Halogen oder Carbamoyl, insbesondere Brom, bedeutet.

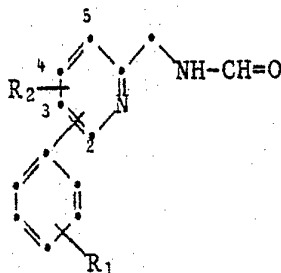
Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sind die Verbindungen der Formel Ia, worin  $R_1$  Wasserstoff; verestertes Hydroxy, insbesondere eine Sulfonyloxygruppe, z. B. p-Toluolsulfonyloxy, Benzolsulfonyloxy oder Mesyloxy; Sulfo, Amino oder Formyl in Form eines funktionellen Derivates, z. B. Hydroxyiminomethyl, bedeutet; und die 5,6,7,8-Tetrahydroverbindungen der Formel Ib, worin  $R_1$  wie oben unter Formel Ia angegeben definiert ist und  $R_2$  für Wasserstoff steht; oder worin  $R_1$  Wasserstoff; verestertes Hydroxy, insbesondere Halogen oder eine Sulfonyloxygruppe, wie p-Toluolsulfonyloxy, Benzolsulfonyloxy oder Mesyloxy; Sulfo, Amino, Carboxy, Carboxy in Form eines funktionellen Derivates, wie Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, z. B. tert-Butylcarbamoyl, Formyl oder Formyl in Form eines funktionellen Derivates, z. B. Hydroxyiminomethyl, bedeutet und  $R_2$  für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Aryl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl, Halogen, verethertes oder verestertes Hydroxy, verethertes oder verestertes Mercapto, Carboxy- $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonyl- $C_1$ - $C_4$ -alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkanoyl steht; und pharmazeutisch verwendbare Salze davon.

Ganz allgemein sind solche Verbindungen der Erfindung bevorzugt, worin der Substituent  $C_6H_4-R_1$  in der 5- oder 7-Stellung des bicyclischen Ringsystems angeknüpft ist, und von besonderem Interesse sind die Verbindungen, worin  $C_6H_4-R_1$  in der 5-Stellung angeknüpft ist. In erfindungsgemäßen Verbindungen ist der Substituent  $R_1$  vorzugsweise in para- oder meta-Stellung, insbesondere in para-Stellung, des Phenylrings angeknüpft. Die Zahl n in einer Verbindung der Formel I\* ist vorzugsweise 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2, und vor allem 2. Von den erfindungsgemäßen Verbindungen sind die aromatischen, z. B. die mit der Formel I oder Ia, gegenüber den entsprechenden 7,8-Dihydroderivaten bevorzugt. Am meisten bevorzugt sind die Verbindungen mit einem völlig hydrierten Ring, z. B. von der Formel I\* oder Ib.

Vor allem sind die in den Beispielen beschriebenen Verbindungen und pharmazeutisch verwendbare Salze davon bevorzugt, ferner pharmazeutische Präparate enthaltend diese Verbindungen und ihre Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe oder zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten.

Die Verbindungen der Formel I oder I\*, welche die Verbindungen der Formel Ia und Ib umfassen, werden in an sich bekannter Weise hergestellt, vorzugsweise dadurch, daß man

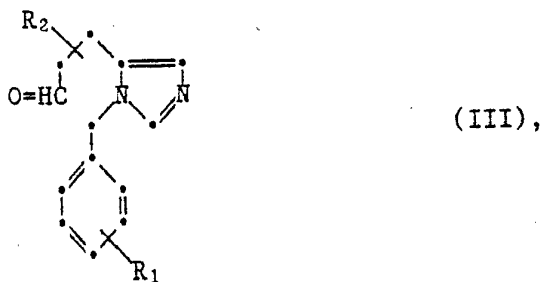
a) eine Verbindung der Formel II



(II)

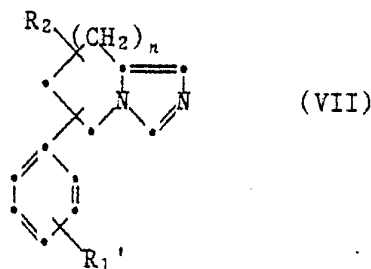
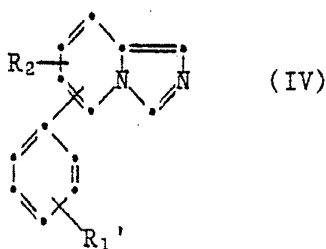
oder ein 4,5-Dihydroderivat davon, ringschließt, um eine Verbindung der Formel I bzw. ein 7,8-Dihydroderivat davon zu erhalten, oder

b) eine Verbindung der Formel III



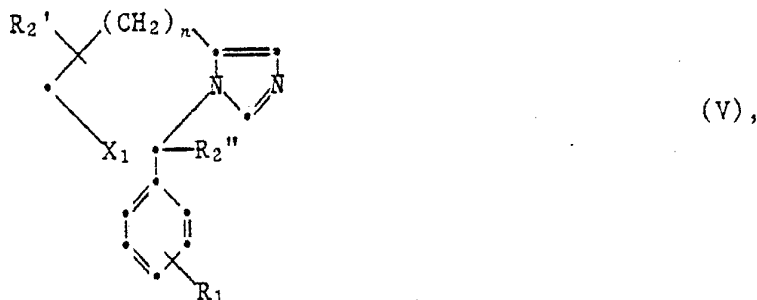
worin  $R_2$  wie angedeutet an jedem der Kohlenstoffatome einschließlich des Carbonylkohlenstoffs angeknüpft sein kann, ringschließt, um ein 7,8-Dihydroderivat einer Verbindung der Formel I zu erhalten, worin der Substituent  $C_6H_4-R_1$  in 5-Stellung angeknüpft ist, oder

c)/f) in einer Verbindung der Formel IV oder VII



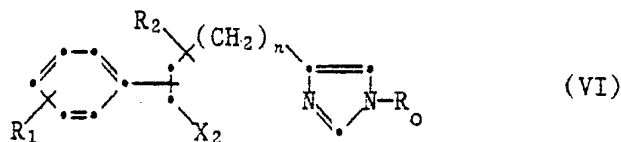
oder in einem 7,8-Dihydroderivat der Formel IV, worin  $R_1'$  jeweils eine Gruppe bedeutet, die in Cyan umgewandelt werden kann,  $R_1'$  in Cyan umwandelt, um eine Verbindung der Formel I, ein 7,8-Dihydroderivat davon bzw. eine Verbindung der Formel I\* zu erhalten, worin  $R_1$  Cyan bedeutet, oder

d) eine Verbindung der Formel V



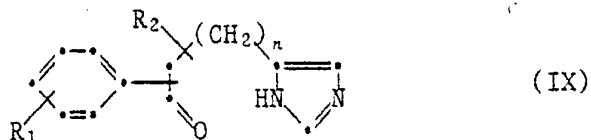
worin wenigstens einer der Reste  $R_2'$  und  $R_2''$  Wasserstoff und der andere einen Rest  $R_2$  wie unter Formel I\* definiert bedeutet, und  $X_1$  eine Abgangsgruppe bedeutet, und  $R_2'$  an jedem der Kohlenstoffatome wie angedeutet angeknüpft sein kann, ringschließt, um eine Verbindung der Formel I\* zu erhalten, worin der Substituent  $C_6H_4-R_1$  in 5-Stellung angeknüpft ist; oder  $X_1$  eine Gruppe  $=CH-COOH$  oder einen Niederalkylester davon bedeutet,  $R_2'$  für Wasserstoff steht und  $R_2''$  wie unter Formel I\* definiert ist, ringschließt, um eine Verbindung der Formel I\* zu erhalten, worin der Substituent  $C_6H_4-R_1$  in 5-Stellung angeknüpft ist und die 6-Stellung durch Carboxymethyl oder Niederalkoxycarbonylmethyl substituiert ist, oder

e) eine Verbindung der Formel VI



worin die Substituenten  $C_6H_4-R_1$  und  $R_2$  an jedem der Kohlenstoffatome wie angedeutet angeknüpft sein können, entweder beide Reste am selben Kohlenstoffatom oder beide an verschiedenen Kohlenstoffatomen,  $R_0$  eine NH-Schutzgruppe oder Wasserstoff bedeutet und  $X_2$  eine Abgangsgruppe bedeutet, ringschließt, um eine Verbindung der Formel I\* zu erhalten; oder

g) eine Verbindung der Formel IX



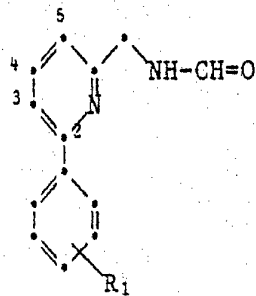


worin die Substituenten  $C_6H_4-R_1$  und  $R_2$  an jedem der Kohlenstoffatome einschließlich dem Carbonylkohlenstoff wie angedeutet angeknüpft sein können, entweder beide Reste am selben Kohlenstoffatom oder beide an verschiedenen Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls unter reduktiven Bedingungen, ringschließt, um ein 7,8-Dihydroderivat einer Verbindung der Formel I oder, im Falle von reduktiven Bedingungen, eine Verbindung der Formel I\* erhält, oder

h) eine Verbindung analog zu Formel I, oder ein 7,8-Dihydroderivat davon, oder eine Verbindung analog zu Formel I\*, welche jeweils eine zusätzliche Carboxygruppe in 1- oder 3-Stellung enthält, decarboxyliert, um eine Verbindung der Formel I, ein 7,8-Dihydroderivat davon oder eine Verbindung der Formel I\* zu erhalten; wobei in den Ausgangsverbindungen der Formel II bis VII und IX die Symbole n,  $R_1$  und  $R_2$  die unter Formel I bzw. I\* angegebenen Bedeutungen haben; und/oder eine Verbindung der Formel I, oder ein 7,8-Dihydroderivat davon, zu einem entsprechenden 5,6,7,8-Tetrahydroderivat der Formel I\* reduziert, wobei gegebenenfalls gleichzeitig eine Reduktion des Substituenten  $R_1$  und/oder  $R_2$  stattfindet; und/oder eine Verbindung der Formel I\*, worin  $R_2$  Carboxy bedeutet, decarboxyliert, um eine Verbindung der Formel I\* zu erhalten, worin  $R_2$  Wasserstoff ist; und/oder eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Erfindung umwandelt und/oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz umwandelt und/oder eine erhaltene freie Verbindung in ein Salz umwandelt und/oder ein erhaltenes Gemisch von Isomeren oder Racematen in die einzelnen isomeren oder Racematen auftrennt und/oder ein enantiomeres Gemisch, etwa ein Racemat, in die optischen Antipoden aufspaltet.

Die Verbindungen der Formel Ia oder Ib werden vorzugsweise dadurch hergestellt, daß man

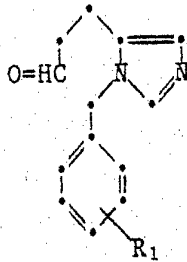
a) eine Verbindung der Formel IIa



(IIa),

worin  $R_1$  wie oben unter Formel Ia definiert ist, oder ein 4,5-Dihydroderivat davon, unter sauren Bedingungen cyclisiert, um eine Verbindung der Formel Ia oder ein 7,8-Dihydroderivat davon zu erhalten, oder

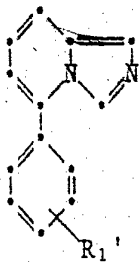
b) zur Herstellung eines 7,8-Dihydroderivates einer Verbindung der Formel Ia, eine Verbindung der Formel IIIa



(IIIa),

worin  $R_1$  wie oben unter Formel Ia definiert ist, unter basischen Bedingungen cyclisiert, oder

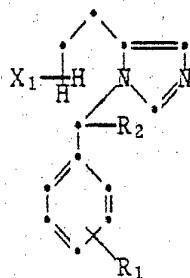
c) in einer Verbindung der Formel IVa



(IVa),

worin  $R_1'$  einen Rest bedeutet, der in Cyan umgewandelt werden kann, oder in einem 7,8-Dihydroderivat davon,  $R_1'$  in Cyan umwandelt, um eine Verbindung der Formel Ia, oder ein 7,8-Dihydroderivat davon, zu erhalten, oder

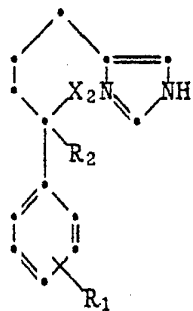
d) eine Verbindung der Formel Vb



(Vb),

worin  $R_1$  und  $R_2$  wie oben unter Formel Ib definiert sind und  $X_1$  eine Abgangsgruppe bedeutet, in Gegenwart einer Base cyclisiert, um eine Verbindung der Formel Ib zu erhalten, oder

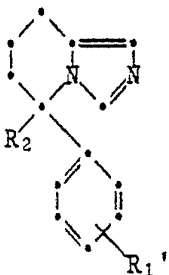
e) eine Verbindung der Formel VIb



(VIb),

worin  $R_1$  und  $R_2$  wie oben unter Formel Ib definiert sind und  $X_2$  eine Abgangsgruppe bedeutet, in Gegenwart einer Base cyclisiert, um eine Verbindung der Formel Ib zu erhalten, oder

f) in einer Verbindung der Formel VIIb



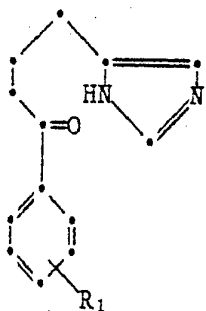
(VIIb),

worin  $R_1'$  einen Rest bedeutet, der in Cyan umgewandelt werden kann und worin  $R_2$  wie oben unter Formel Ib definiert ist, den Rest  $R_1'$  in Cyan umwandelt, um eine Verbindung der Formel Ib zu erhalten, worin  $R_1$  Cyan bedeutet; und/oder eine Verbindung der Formel Ia, oder ein 7,8-Dihydroderivat davon, mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators zum entsprechenden 5,6,7,8-Tetrahydroderivat der Formel Ib reduziert, und/oder eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung der Erfindung umwandelt und/oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz umwandelt und/oder eine freie Verbindung, die eine salzbildende Gruppe enthält, in ein Salz umwandelt und/oder ein erhaltenes racemisches Gemisch in die individuellen Enantiomere auf trennt.

Verbindungen der Formel Ia oder Ib können ferner z. B. dadurch hergestellt werden, daß man

in einer Variante des Verfahrens e) Verbindungen der Formel VIb verwendet, worin die freie NH-Gruppe durch eine NH-Schutzgruppe wie unten definiert geschützt ist, oder

g) eine Verbindung der Formel IXb



(IXb),

gegebenenfalls unter reduktiven Bedingungen, cyclisiert, um ein 7,8-Dihydroderivat einer Verbindung der Formel Ia oder, im Falle von reduktiven Bedingungen, eine Verbindung der Formel Ib zu erhalten, oder

h) eine Verbindung analog zu Formel Ia, oder ein 7,8-Dihydroderivat davon, oder eine Verbindung analog zu Formel Ib, die jeweils eine zusätzliche Carboxygruppe in 1- oder 3-Stellung enthält, decarboxyliert, um eine Verbindung der Formel Ia, ein 7,8-Dihydroderivat davon oder eine Verbindung der Formel Ib zu erhalten.

**Verfahren a):** Die Cyclisierung der Formylamino-Verbindung der Formel II oder IIa wird vorteilhaft unter solchen Bedingungen durchgeführt, wie sie für die Cyclisierung von 6-Methyl-2-methylaminopyridin zu 5-Methylimidazo[1,5-a]pyridin in J. Org. Chem. 40, 1210 (1975) beschrieben sind. Die Cyclisierung unter sauren Bedingungen kann vorteilhaft mit einer Lewis-Säure, wie Polyphosphorsäure, Phosphoroxchlorid oder Polyphosphatester, erreicht werden.

**Verfahren b):** Die Cyclisierung der Formylverbindung der Formel III oder IIIa wird z. B. unter basischen Bedingungen durchgeführt. Als Base kann jede Base, die schnell Protonen aufnimmt, Verwendung finden, z. B. ein Amin, etwa ein tertiäres Amin, z. B. ein Triniederalkylamin, wie Trimethylamin oder Triethylamin, ein cyclisches tertiäres Amin, z. B. N-Methylmorpholin, ein bicyclisches Amidin, etwa ein Diazabicycloalken, z. B. 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en oder 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU), oder z. B. eine Base vom Pyridintyp, wie Pyridin. Geeignet sind ferner anorganische Basen, z. B. ein Alkalimetallhydroxid oder ein Erdalkalimetallhydroxid, z. B. Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid. Bevorzugte Basen sind Alkoholate, z. B. ein Alkalimetallalkoholat, wie Natrium- oder Kaliummethylat, -ethylat oder -tert-butylat.

Die Cyclisierung gemäß dem Verfahren a) und b) wird im allgemeinen in inerten organischen Lösungsmitteln durchgeführt, wie geeigneten Alkoholen, z. B. Methanol, Ethanol oder Isopropanol, Ketonen, z. B. Aceton, Ethern, z. B. Dioxan oder Tetrahydrofuran, Nitrilen, z. B. Acetonitril, Kohlenwasserstoffen, z. B. Benzol oder Toluol, halogenierten Kohlenwasserstoffen, z. B. Methylchlorid, Chloroform oder Tetrachlormethan, Estern, z. B. Essigsäureethylester, oder Amiden, z. B. Dimethylformamid oder Dimethylacetamid, und dergleichen. Die Reaktionstemperatur liegt zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches, vorzugsweise zwischen 60°C und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Weiterhin wird die Cyclisierung vorzugsweise unter einer Inertgasatmosphäre, insbesondere einer Stickstoffatmosphäre, durchgeführt.

**Verfahren c)/f):** Ein Rest  $R_1'$  in einer Verbindung der Formel IV, IV a, VII oder VII b, der in Cyan umgewandelt werden kann, ist z. B. Wasserstoff, verestertes Hydroxy, z. B. Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod, oder eine Sulfonyloxygruppe, z. B. p-Toluolsulfonyloxy, Benzolsulfonyloxy oder Mesyloxy, Sulfo, Amino, Carboxy, Carboxy in Form eines funktionellen Derivates, z. B. Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, wie tert-Butylcarbamoyl, oder Halogenformyl, z. B. Chlor- oder Bromformyl, Formyl, Formyl in Form eines funktionellen Derivates, z. B. Hydroxyiminomethyl, oder eine Halogenmagnesiumgruppe, z. B. Jod-, Brom- oder Chlormagnesium.

Verbindungen der Formel I, Ia, I\* der Ib, worin  $R_1$  Cyan bedeutet, können z. B. dadurch erhalten werden, daß man die folgenden Umwandlungen ausführt:

Die Umwandlung einer Verbindung der Formel IV, IV a, VII oder VII b, worin  $R_1'$  Wasserstoff ist, zu einer Verbindung der Formel I, Ia oder I\* der Ib wird z. B. gemäß der bekannten Methode von C. Friedel, F. M. Crafts und P. Karrer durch Umsetzung mit Chlorcyan (ClCN) oder Bromcyan durchgeführt oder gemäß dem Verfahren von J. Houben und W. Fisher durch Umsetzung mit z. B. Trichloracetonitril. Vorteilhaft wird der Standardkatalysator Aluminiumtrichlorid bei diesen Reaktionen verwendet, wobei Chlorwasserstoff oder Bromwasserstoff abgespalten wird, der durch Zugabe einer Base, vorzugsweise eines Amins, z. B. Triethylamin oder Pyridin, gebunden werden kann.

Die Umwandlung einer Verbindung der Formel IV, IV a, VII oder VII b, worin  $R_1'$  Halogen, z. B. Chlor, Brom oder Jod, bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, Ia, I\* oder Ib wird z. B. durchgeführt, indem man erstere mit einem Cyanid, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumcyanid oder insbesondere Kupfer(I)cyanid umsetzt. Bevorzugte Lösungsmittel für diese Reaktion sind Pyridin, Chinolin, Dimethylformamid, 1-Methyl-2-pyrrolidinon und Hexamethylphosphorsäuretriamid. Hohe Temperaturen, insbesondere die Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, sind bevorzugt.

Die Umwandlung von Verbindungen der Formel IV, IV a, VII oder VII b, worin  $R_1'$  eine Sulfonyloxygruppe ist, z. B. p-Toluolsulfonyloxy, Benzolsulfonyloxy oder Mesyloxy, in eine Verbindung der Formel I, Ia, I\* oder Ib wird z. B. durch Reaktion mit einem Alkalimetallcyanid, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumcyanid, durchgeführt. Hohe Temperaturen, insbesondere die Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches, sind bevorzugt.

Die Umwandlung einer Verbindung der Formel IV, IV a, VII oder VII b, worin  $R_1'$  Amino bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, Ia, I\* oder Ib verläuft über mehrere Stufen. Zunächst wird ein Diazoniumsalz gebildet, etwa durch Reaktion der Aminoverbindung mit einem Alkalimetallnitrit, vorzugsweise Kaliumnitrit. Das Diazoniumsalz kann gemäß der bekannten Sandmeyer-Reaktion in situ z. B. mit Kupfer(I)cyanid oder einem Cyanidkomplex mit labilen Cyanogruppen, vorzugsweise Kaliumcuproammoniumcyanid, oder mit katalytischen Mengen von frisch gefälltem Kupferpulver in Gegenwart eines Alkalimetallcyanids, z. B. Natrium- oder Kaliumcyanid, umgesetzt werden. Einzelheiten dieser Reaktion sind z. B. in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Thieme Stuttgart 1952, Vol. VIII. angegeben.

Eine Carboxygruppe  $R_1'$  kann z. B. durch Reaktion mit Chlorsulfonylisocyanat gemäß dem Verfahren von R. Graf, Angew. Chem. **80**, 183 (1968) in Cyan umgewandelt werden. Bevorzugtes Lösungsmittel ist Dimethylformamid; bei dieser Reaktion entwickelt sich  $CO_2$  und das Chlorsulfonsäure-Dimethylformamid-Additionssalz wird ausgefällt.

Die Umwandlung einer Verbindung der Formel IV, IV a, VII oder VII b, worin  $R_1'$  Carboxy in Form eines funktionellen Derivates, z. B. Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl, z. B. tert-Butylcarbamoyl, bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, Ia, I\* oder Ib wird z. B. durch ein starkes Dehydratisierungsmittel, wie Phosphorpentoxid, Phosphoroxchlorid, Thionylchlorid, Phosgen oder Oxalylchlorid, bewirkt.

Ein Halogenformyl-Rest (= Halogen-carbonyl)  $R_1'$ , z. B. Chlor- oder Bromformyl, wird z. B. mit Ammoniak oder einem primären oder sekundären Amin, wie Methyl- oder Dimethylamin, umgesetzt. Das so erhaltene Amid wird zu einem Nitril der Formel I, Ia, I\* oder Ib umgewandelt, gegebenenfalls in situ, indem man eines der oben erwähnten Dehydratisierungsmittel verwendet, z. B. Phosphorpentachlorid bei unsubstituierten Amiden oder Phosphoroxchlorid bei Mono- oder Diniederalkylamiden.

Die Dehydratisierung wird vorzugsweise in Gegenwart einer geeigneten Base durchgeführt. Eine geeignete Base ist z. B. ein Amin, etwa ein tertiäres Amin, wie ein Triniederalkylamin, z. B. Trimethylamin, Triethylamin oder Ethyldiisopropylamin, oder ein N,N-Diniederalkylanilin, z. B. N,N-Dimethylanilin, oder ein cyclisches tertiäres Amin, z. B. N-Niederalkyl-morpholin, z. B. N-Methylmorpholin, oder z. B. eine Base vom Pyridintyp, wie Pyridin oder Chinolin.

Die Umwandlung einer Formylgruppe in Cyan wird z. B. durch Umwandlung der Formylgruppe in ein reaktives funktionelles Derivat, z. B. Hydroxyiminomethyl, und Dehydratisierung dieser Gruppe zu Cyan durchgeführt. Geeignete Dehydratisierungsmittel sind die oben genannten anorganischen Dehydratisierungsmittel, z. B. Phosphorpentachlorid, oder vorzugsweise Anhydride von organischen Säuren, z. B. die Anhydride von Niederalkylcarbonsäuren, z. B. Essigsäureanhydrid.

Die Umwandlung von Formyl in Hydroxyiminomethyl wird z. B. durch Reaktion mit einem Säureadditionssalz von Hydroxylamin durchgeführt, vorzugsweise mit dem Hydrochlorid.

Eine Verbindung der Formel IV, IV a, VII oder VII b, worin  $R_1'$  Formyl bedeutet, kann direkt zu einer Verbindung der Formel I, Ia, I\* oder Ib umgewandelt werden, indem man sie z. B. mit  $O,N$ -Bis-(trifluor-acetyl)-hydroxylamin in Gegenwart einer Base, z. B. Pyridin, gemäß dem Verfahren von D. T. Mowry, Chem. Rev. **42**, 251 (1948) umsetzt.

Die Umwandlung einer Verbindung der Formel IV, IV a, VII oder VII b, worin  $R_1'$  Halogenmagnesium bedeutet, z. B. Jod-, Brom- oder Chlormagnesium, in eine Verbindung der Formel I, Ia, I\* oder Ib wird z. B. dadurch erreicht, daß man das Magnesiumhalogenid mit Halogencyan oder Dicyan umsetzt. Während dieser Reaktion bildet sich Magnesiumhalogenid, etwa Magnesiumchlorid bzw. Magnesiumcyanohalogenid, etwa Magnesiumcyanochlorid. Die „Grignard“-Verbindung, worin  $R_1'$  Halogenmagnesium bedeutet, wird in bekannter Weise hergestellt, z. B. durch Reaktion einer Verbindung der Formel IV, IV a, VII oder VII b, worin  $R_1'$  Halogen, z. B. Chlor, Brom oder Jod, ist, mit Magnesium, z. B. in trockenem Ether.

Wenn nicht anders angegeben, wird die Umwandlung einer Verbindung der Formel IV, IVa VII oder VIIb in eine Verbindung der Formel I, Ia, I\* oder Ib vorzugsweise in einem inerten, insbesondere wasserfreien, Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch durchgeführt, z. B. einem Carbonsäureamid, etwa einem Formamid, wie Dimethylformamid, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z. B. Methylenchlorid, Tetrachlormethan oder Chlorbenzol, einem Keton, z. B. Aceton, einem cyclischen Ether, z. B. Tetrahydrofuran, einem Ester, z. B. Essigsäureethylester, oder einem Nitril, z. B. Acetonitril, oder in Mischungen davon, gegebenenfalls in Gegenwart eines Alkohols, z. B. Methanol oder Ethanol, oder Wasser, gegebenenfalls bei erniedrigter oder erhöhter Temperatur, z. B. in einem Temperaturbereich von ungefähr  $-40^{\circ}\text{C}$  bis  $+100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches und gegebenenfalls unter einer Inertgasatmosphäre, z. B. einer Stickstoffatmosphäre.

**Verfahren d):** In einem Ausgangsmaterial der Formel V oder Vb bedeutet eine Abgangsgruppe  $X_1$  vorzugsweise verestertes Hydroxy, z. B. Niederalkanoyloxy, wie Acetoxy, Mesyloxy, Benzolsulfonyloxy oder Toluolsulfonyloxy, oder insbesondere Halogen, z. B. Chlor oder Brom.

Eine geeignete Base ist z. B. ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxid, z. B. Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxid, ein bicyclisches Amidin, z. B. 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en, vorzugsweise ein Alkoholat, z. B. Natrium- oder Kaliummethylat, -ethylat oder -tert-butylat, ein Alkalimetallamid, z. B. Lithiumdiisopropylamid, oder ein Alkalimetallhydrid, z. B. Natriumhydrid. Falls  $R_2$  freies oder funktionell abgewandeltes Carboxy oder Acyl bedeutet, wird die Reaktion bedeutend erleichtert und schwächere Basen, z. B. tertiäre Amine, wie Triniederalkylamine, z. B. Triethylamin, können verwendet werden.

Die Cyclisierung wird in einem aprotischen organischen Lösungsmittel, z. B. einem Ether, wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder einem Keton, z. B. Aceton, einem Amid, z. B. Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder in Mischungen dieser Lösungsmittel durchgeführt, gegebenenfalls auch in einer Mischung der erwähnten Lösungsmittel mit einem Alkan, z. B. n-Hexan oder Petrolether. Die Reaktionstemperatur liegt zwischen ungefähr  $-50^{\circ}\text{C}$  und  $+50^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise zwischen  $-10^{\circ}\text{C}$  und Raumtemperatur. Vorzugsweise wird die Reaktion unter einer Inertgasatmosphäre, z. B. Argon oder Stickstoff, durchgeführt.

**Verfahren e):** In einem Ausgangsmaterial der Formel VI oder VIb ist die Abgangsgruppe  $X_2$  vorzugsweise definiert wie eine Abgangsgruppe  $X_1$  im Verfahren d). Die Cyclisierung wird vorzugsweise unter Verwendung einer Base durchgeführt, etwa einem tertiären Amin wie oben definiert, z. B. Triethylamin, oder sogar ohne Verwendung einer Base. NH-Schutzgruppen (oder Blockierungsgruppen)  $R_0$  sind vorzugsweise Triniederalkylsilyl, z. B. Trimethylsilyl, Niederalkanoyl, z. B. Acetyl, Dialkylcarbamoyl, z. B. Dimethylcarbamoyl, oder Triphenylmethyl.

**Verfahren g):** Die nichtreduktive Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines sauren Katalysators, z. B. p-Toluolsulfonsäure, durchgeführt. Die reduktive Aminierungsreaktion wird z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines gewöhnlichen Hydrierungskatalysators durchgeführt, z. B. Raney-Nickel, Platin oder Palladium-auf-Kohle, oder mit einem Wasserstoff-liefernden Mittel, z. B. Natriumcyanborhydrid.

**Verfahren h):** Die Decarboxylierung kann mit üblichen Decarboxylierungsmitteln durchgeführt werden, z. B. mit Säuren, wie Salzsäure, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur.

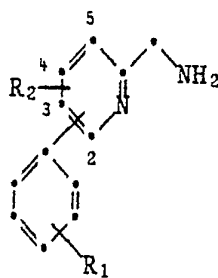
**Nachoperationen:** Einer Verbindung der Formel I oder Ia, oder ein 7,8-Dihydroderivat davon, kann zu den weiter hydrierten Derivaten der Formel I\*, z. B. den entsprechenden 5,6,7,8-Tetrahydroderivaten der Formel Ib, durch Reduktion, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, wie Platin oder Palladium, unter sauren Bedingungen, z. B. in Mineralsäure, wie Salzsäure, oder mit Palladium-auf-Kohle bei atmosphärischem Druck in einem inerten Lösungsmittel, z. B. Ethanol oder Essigsäureethylester, umgewandelt werden.

Weiterhin können Verbindungen der Formel I\* oder Ib, worin  $R_2$  Carboxy bedeutet, decarboxyliert werden, um andere Verbindungen der Formel I\* oder Ib zu erhalten, worin  $R_2$  Wasserstoff ist, indem man gewöhnliche Decarboxylierungsmethoden anwendet, z. B. die oben für Verfahren h) beschriebenen. In den erwähnten Verbindungen der Formel I\* ist der Carboxy-Substituent  $R_2$  vorzugsweise an dasselbe Kohlenstoffatom gebunden wie der Substituent  $C_6H_4-R_1$ .

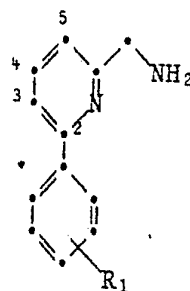
Eine Verbindung der Formel I\*, worin die 5-Stellung durch den Substituenten  $C_6H_4-R_1$  monosubstituiert ist, z. B. eine Verbindung der Formel Ib oder Ic, worin  $R_2$  Wasserstoff bedeutet, kann an diesem Kohlenstoffatom zusätzlich durch eine Gruppe  $R_2$  substituiert werden, indem man sie unter basischen Bedingungen mit einem reaktiven Derivat von  $R_2$ , z. B. einem Niederalkylhalogenid, einem Aryl-niederalkylhalogenid oder einem Niederalkyldisulfid umgesetzt. Geeignete Basen sind z. B. Alkalimetallalkoxide, z. B. Kalium-tert-butoxid, Alkalimetallamide, z. B. Lithiumdiisopropylamid, oder Alkalimetallhydride, z. B. Natriumhydrid.

### Herstellung der Ausgangsverbindungen

Verbindungen der Formel II und IIa sind bekannt oder können, falls neu, in an sich bekannter Weise hergestellt werden, z. B. indem man eine Verbindung der Formel VIII oder VIIIa



(VIII),



(VIIIa)

worin  $R_1$  und  $R_2$  wie oben unter Formel I oder Ia definiert sind, mit Ameisensäure oder einem reaktiven, funktionellen Derivat davon, z. B. Ameisensäureessigsäureanhydrid, umsetzt.

ist, n für 2 steht,  $R_2'$  wie unter Formel V definiert ist und vorzugsweise Wasserstoff bedeutet, und  $R_2''$  für Wasserstoff steht, oder eine Verbindung der Formel V b, worin  $X_1$  Hydroxy bedeutet und  $R_2$  für Wasserstoff steht, z. B. mit Dimethylsulfoxid in Gegenwart von Dehydratisierungsmitteln, z. B. Säureanhydriden, wie Anhydriden von organischen Carbonsäuren, z. B. aliphatischen oder aromatischen Carbonsäuren oder Dicarbonsäuren, etwa Anhydriden von Niederalkancarbonsäuren, insbesondere Essigsäureanhydrid, gemischten Anhydriden von Niederalkancarbonsäuren oder -dicarbonsäuren mit Mineralsäuren, z. B. Acetyl- oder Oxalylchlorid, ferner Anhydriden von anorganischen Säuren, insbesondere von der Phosphorsäure, z. B. Phosphorpentoxid, umgesetzt. Die obengeannten Anhydride, vor allem die von organischen Carbonsäuren, z. B. Oxalylchlorid, werden vorzugsweise in einem Verhältnis von ungefähr 1:1 mit Dimethylsulfoxid angewendet. Weitere Dehydratisierungsmittel oder wasserabsorbierende Mittel sind z. B. Carbodiimide, vor allem Dicyclohexylcarbodiimid, ferner Diisopropylcarbodiimid, oder Ketenimide, z. B. Diphenyl-N-p-tolyketenimin. Diese Reagentien werden vorzugsweise in Gegenwart von sauren Katalysatoren, wie Phosphorsäure, Pyridiniumtrifluoracetat oder Pyridiniumphosphat, angewendet. Schwefeltrioxid kann ebenfalls als Dehydratisierungsmittel oder wasserabsorbierendes Mittel verwendet werden; es wird gewöhnlich in Form eines Komplexes angewendet, z. B. mit Pyridin. Anschließend wird eine Base hinzugegeben, vorzugsweise eine Base, die oben unter Verfahren c) erwähnt ist, z. B. Triethylamin.

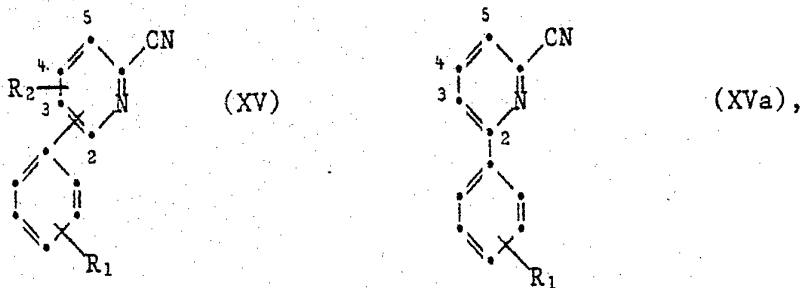
Die Verbindungen der Formel IV und IV a werden vorzugsweise analog dem oben erwähnten Verfahren a) hergestellt.

Verbindungen der Formel V und V b sind bekannt oder können, falls neu, in an sich bekannter Weise hergestellt werden, indem man z. B. eine andere Verbindung der Formel V oder V b, worin  $X_1$  Hydroxy ist und worin  $R_2'$  und  $R_2''$  bzw.  $R_2$  vorzugsweise Wasserstoff bedeuten, mit einem Halogenierungsmittel umsetzt oder die Hydroxygruppe mit einem reaktiven funktionellen Derivat einer Sulfon- oder Carbonsäure verestert. Die Reaktion mit einem halogenierungsmittel, z. B. Thionylchlorid oder Phosphorochlorid, wird z. B. analog zu dem im US-Patent 4089955 beschriebenen Halogenierungsverfahren durchgeführt. Die Reaktion mit einem reaktiven funktionellen Derivat einer Sulfon- oder Carbonsäure, z. B. einem gemischten Anhydrid mit einer Mineralsäure, z. B. Mesylchlorid, Benzolsulfonylchlorid oder p-Toluolsulfonylchlorid, oder Acetylchlorid, wird gemäß bekannten Veresterungsmethoden durchgeführt.

Verbindungen der Formel VI und VI b sind bekannt oder werden, falls neu, in an sich bekannter Weise hergestellt, z. B. indem man eine andere Verbindung der Formel VI oder VI b, worin  $X_2$  Hydroxy ist,  $R_1$  und  $R_2$  wie oben unter Formel I\* oder I b definiert sind, und die Imidazol-NH-Gruppe gegebenenfalls durch eine konventionelle Aminoschutzgruppe, z. B. Triniederalkylsilyl, wie Trimethylsilyl, geschützt ist, mit einem Halogenierungsmittel umsetzt oder die Hydroxygruppe mit einem reaktiven funktionellen Derivat einer Sulfon- oder Carbonsäure verestert.  $R_2$  ist vorzugsweise Niederalkyl und im besonderen Wasserstoff. Die Halogenierungsreaktion wird z. B. analog dem im US-Patent 4089955 beschriebenen Verfahren durchgeführt. Die Reaktion mit einem reaktiven funktionellen Derivat einer Sulfon- oder Carbonsäure, z. B. einem gemischten Anhydrid mit einer Mineralsäure, z. B. Mesylchlorid, Benzolsulfonylchlorid oder p-Toluolsulfonylchlorid, oder Acetylchlorid, wird nach bekannten Veresterungsverfahren durchgeführt.

Die Verbindungen der Formel VII oder VII b werden vorzugsweise analog den Verfahren d) und e), ferner auch g) und h), hergestellt.

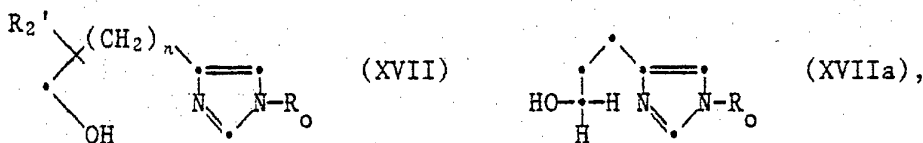
Verbindungen der Formel VIII oder VIII a sind bekannt oder werden, falls neu, in an sich bekannter Weise hergestellt, z. B. durch Hydrierung einer Verbindung der Formel XV oder XV a



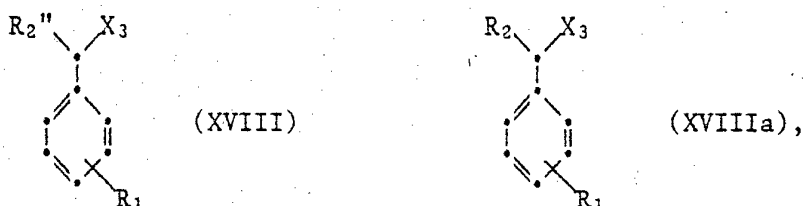
worin  $R_1$  und  $R_2$  wie oben unter Formel I oder I a definiert sind.

Die Hydrierung wird vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators durchgeführt, z. B. Platin oder Palladium-auf-Kohle, ferner in Gegenwart einer Mineralsäure, z. B. Salzsäure.

Verbindungen der Formel V oder V b, worin  $X_1$  Hydroxy ist, sind bekannt oder werden, falls neu, in an sich bekannter Weise hergestellt, z. B. indem man eine Verbindung der Formel XVII oder XVII a

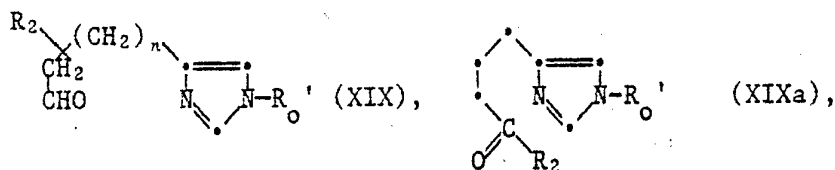


worin n und  $R_2'$  wie n und  $R_2$  unter Formel I\* definiert sind,  $R_0$  eine NH-Blockierungsgruppe wie oben definiert bedeutet, z. B. Dialkylcarbamoyl, wie Dimethylcarbamoyl, und die Hydroxygruppe durch eine konventionelle Hydroxy-Schutzgruppe geschützt ist, z. B. Trimethylsilyl, mit einer Verbindung der Formel XVIII oder XVIII a

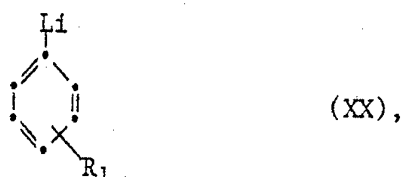


worin  $R_1$ , wie oben unter Formel I oder Ia definiert ist,  $R_2$ , wie unter Formel I b definiert ist und vorzugsweise Wasserstoff bedeutet,  $R_2'$  wie  $R_2$  unter Formel I\* definiert ist und  $X_3$  eine Abgangsgruppe bedeutet, z. B. verestertes Hydroxy, wie Halogen, z. B. Chlor oder Brom, oder Sulfonyloxy, z. B. Mesyloxy oder p-Toluolsulfonyloxy, umsetzt.

Verbindungen der Formel VI und VI b, worin  $X_2$  Hydroxy ist,  $R_2$  vorzugsweise Niederalkyl und insbesondere Wasserstoff ist und der Rest  $C_6H_4-R_1$  an dasselbe Kohlenstoffatom wie die Gruppe  $X_2$  gebunden ist, sind bekannt oder können, falls neu, in an sich bekannter Weise hergestellt werden, z. B. indem man eine Verbindung der Formel XIX oder XIX a

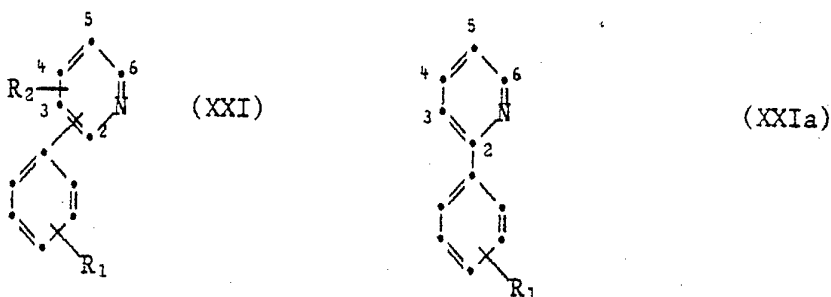


worin  $n$  und  $R_2$  wie oben unter Formel I\* oder I b definiert sind, und  $R_2$  vorzugsweise Niederalkyl und insbesondere Wasserstoff bedeutet, wobei in der Formel XIX die Gruppe  $R_2$  wie angedeutet an jedem Kohlenstoffatom einschließlich dem Carbonylkohlenstoff angeknüpft sein kann, und worin  $R'O'$  vorzugsweise eine konventionelle NH-Schutzgruppe wie oben definiert bedeutet, z. B. Triniederalkylsilyl, etwa Trimethylsilyl, in einer Reaktion mit einer metallorganischen Verbindung der Formel XX



worin  $R_1$  wie oben unter Formel I oder Ia definiert ist, umsetzt.

Verbindungen der Formel XV und XV a können z. B. dadurch hergestellt werden, daß man eine Verbindung der Formel XXI or XXI a



zunächst mit einem Oxidationsmittel, z. B. Peressigsäure, zum entsprechenden N-Oxid umsetzt, dann das N-Oxid mit einem Methylierungsmittel, z. B. Dimethylsulfat, behandelt, die 6-Stellung mit einem Cyanid-Ion, z. B. unter Verwendung von Kaliumcyanid, substituiert und das N-Oxid zurück zum Pyridinderivat überführt.

Verbindungen der Formeln XVII-XXI, XVII a-XIX a und XXI a sind bekannt oder können durch Anwendung konventioneller chemischer Verfahren hergestellt werden.

Verbindungen der Formel IX und IX b können z. B. durch die folgende Synthesesequenz hergestellt werden: Zunächst wird eine Verbindung der Formel XIX — oder XIX a, worin  $R_2$  Wasserstoff bedeutet — mit gewöhnlichen Oxidationsmitteln, z. B.  $KMnO_4$ , oxidiert, wobei die entsprechende Säure entsteht, die gegebenenfalls weiter in den entsprechenden Niederalkylester überführt werden kann. Die Umsetzung des letzteren — oder der freien Säure — mit einer Verbindung der Formel XX, oder einem geeigneten organometallischen Äquivalent davon, und die Abspaltung der NH-Schutzgruppe führt zu Verbindungen der Formel IX b und IX, wobei in letzteren der Substituent  $C_6H_4-R_1$  nicht an dasselbe Kohlenstoffatom wie die Gruppe  $X_2$  bzw. an den Carbonylkohlenstoff gebunden ist, können z. B. aus Verbindungen analog zur Formel XVII erhalten werden, die zusätzlich einen Rest  $C_6H_4-R_1$  in der Seitenkette enthalten. Dies kann nach bekannten Verfahren geschehen, z. B. durch Veresterung der Hydroxygruppe bzw. ihrer Oxidation zu Formyl. Die Ausgangsverbindungen analog zu Formel XVII können durch Anwendung bekannter chemischer Methoden hergestellt werden.

Die Ausgangsverbindungen für Verfahren h), die eine Carboxygruppe in 3- oder 1-Stellung des bicyclischen Ringsystems enthalten, können z. B. dadurch erhalten werden, daß man eine Verbindung der Formel VIII oder VIII a, bzw. eine Verbindung analog zu diesen, die eine zusätzliche Carboxygruppe in  $\alpha$ -Stellung enthält, mit z. B. Oxalsäureniederalkylesterhalogenid, z. B. Oxalsäureethylesterchlorid, bzw. mit Ameisensäure oder einem Derivat davon, z. B. Ameisensäureessigsäureanhydrid, umsetzt und anschließend z. B. mit einer Lewisäure, etwa Phosphorochlorid, den Ring schließt.

Falls irgendwelche der genannten Zwischenprodukte störende reaktionsfähige Gruppen, z. B. Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Sulfo- oder Mercaptogruppen, enthalten, können solche vorzugsweise vorübergehend, auf jeder Stufe, durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt werden. Die Wahl der Schutzgruppen für eine bestimmte Reaktion hängt von verschiedenen Faktoren ab, z. B. von der Art der zu schützenden funktionellen Gruppe, der Struktur und Stabilität des Moleküls, an dem die funktionelle Gruppe sitzt, und den Reaktionsbedingungen. Schutzgruppen, die diese Bedingungen erfüllen, ihre Einführung und Entfernung sind an sich bekannt und beschrieben, z. B. in J. F. W. McOmie, „Protective Groups in Organic Chemistry“, Plenum Press, London, New York 1973. So können Carboxy- und auch Sulfogruppen z. B. als Ester geschützt werden, z. B. als unsubstituierte oder substituierte Niederalkylester, wie Methyl- oder Benzylester, wobei es möglich ist, solche Estergruppen unter milden

unter schonenden Bedingungen wieder abgespalten werden können, sind z. B. Acylradikale, etwa gegebenenfalls durch Halogen substituiertes Niederalkanoyl, z. B. Formyl oder Trichloracetyl, oder organische Silylgruppen, z. B. Triniederalkylsilyl, etwa Trimethylsilyl.

Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So können sie z. B. in Übereinstimmung mit den in den Beispielen beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Säureadditionssalze werden in üblicher Weise erhalten, z. B. indem man die freie Verbindung mit einer Säure oder einem geeigneten Anionenaustauschreagens behandelt. Salze können in üblicher Weise in die freien Verbindungen umgewandelt werden, z. B. indem man ein Säureadditionssalz mit einer geeigneten Base, z. B. einem Alkoholat, wie Kalium-tert-butoxid, behandelt. Andererseits können erfindungsgemäße Verbindungen, die saure Gruppen enthalten, z. B. Carboxy, in an sich bekannter Weise in Salze überführt werden, indem man sie mit einer Base behandelt, z. B. mit einem Alkalimetallhydroxid oder Alkoxid, einem Alkalimetall oder Erdalkalimetallsalz, z. B. Natriumhydrogencarbonat, Ammoniak oder einem geeigneten organischen Amin. Freie Verbindungen können erhalten werden, indem man solche Salze mit einer Säure behandelt. In Folge der engen Beziehung zwischen den Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze sind im vorausgegangenen und nachfolgend unter den freien Verbindungen oder ihren Salzen sinn- und zweckmäßig gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen.

Abhängig von der Wahl der Ausgangsstoffe und dem verwendeten Verfahren können die neuen Verbindungen in Form eines der möglichen Isomeren oder als Isomerengemische vorliegen. So können sie z. B. abhängig von der Gegenwart und Anzahl von chiralen Kohlenwasserstoffatomen als optische Isomere, d. h. Antipoden, oder als Gemische von optischen Isomeren, z. B. Racemate, oder als Diastereomerengemische vorliegen.

Erhaltene Diastereomerengemische können auf Grund der physikochemischen Unterschiede ihrer Komponenten in an sich bekannter Weise aufgetrennt werden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation.

Erhaltene Racemate können weiter in die optischen Antipoden in an sich bekannter Weise aufgetrennt werden, z. B. durch Chromatographie unter Verwendung einer optisch aktiven stationären Base, durch Umkristallisation aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe von Mikroorganismen oder z. B. durch Umsetzung eines sauren Zwischenproduktes oder Endstoffes mit einer optisch aktiven Base, die ein Salz mit der racemischen Säure bildet, und Auftrennung der so erhaltenen Salze, z. B. auf Grund ihrer unterschiedlichen Löslichkeit, in die Diastereomeren, aus denen die Antipoden durch Einwirkung geeigneter Agentien freigesetzt werden können. Basische racemische Endstoffe können in gleicher Weise in die Antipoden aufgetrennt werden, z. B. durch Trennung von diastereomeren Salzen davon, z. B. durch fraktionierte Kristallisation der d- oder l-Tartrate. Die oben genannten Reaktionen werden nach an sich bekannten Methoden, in Gegenwart oder Abwesenheit von Verdünnungsmitteln, vorzugsweise in solchen, die gegenüber den Reagentien inert sind und diese lösen. Katalysatoren, Kondensations- oder anderen obengenannten Mitteln, und/oder einer inerten Atmosphäre, unter Kühlung, bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur, z. B. in einem Temperaturbereich von  $-20^{\circ}\text{C}$  bis  $+200^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise beim Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, bei normalem oder erhöhtem Druck, durchgeführt. Die bevorzugten Lösungsmittel, Katalysatoren und Reaktionsbedingungen sind in den beigefügten Beispielen offenbart.

Die Verbindungen, einschließlich ihrer Salze, können auch in Form ihrer Hydrate erhalten werden, oder ihre Kristalle können z. B. das zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschließen.

Die Erfindung betrifft ebenfalls Abänderungen des vorliegenden Verfahrens, wonach ein auf irgendeiner Stufe des Verfahrens erhaltenes Zwischenprodukt als Ausgangsmaterial verwendet wird und die verbleibenden Verfahrensschritte durchgeführt werden oder das Verfahren auf irgendeiner Stufe abgebrochen wird, oder wonach ein Ausgangsmaterial unter den Reaktionsbedingungen gebildet, oder worin einer oder mehrere der Ausgangsstoffe in Form eines Salzes oder eines optisch reinen Antipoden verwendet wird. Im Verfahren der vorliegenden Erfindung werden bevorzugt solche Ausgangsstoffe verwendet, die zu den im vorstehenden als besonders wertvoll beschriebenen Verbindungen führen. Die Erfindung betrifft auch neue Ausgangsstoffe und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft weiterhin pharmazeutische Präparate zur enteralen oder parenteralen Verabreichung. Diese Präparate enthalten eine therapeutisch wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung, allein oder in Kombination mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägermaterialien. Feste oder flüssige anorganische oder organische Substanzen finden Verwendung als Trägermaterialien. Geeignete Dosisinheitsformen, insbesondere zur peroralen Verabreichung, z. B. Dragées, Tabletten oder Kapseln, enthalten vorzugsweise ungefähr 5–100 mg, insbesondere ungefähr 10 bis 50 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes davon zusammen mit pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen.

Die täglichen Dosen der erfindungsgemäßen Verbindungen liegen bei Säugetieren, abhängig von der Art, und auch bei Personen, abhängig vom Alter, individuellen Zustand und der Art der Verabreichung, zwischen ungefähr 0,1 bis 100 mg/kg, vorzugsweise zwischen ungefähr 0,5 bis 50 mg/kg, des Körpergewichts. Bei parenteraler Verabreichung, z. B. intramuskulären oder subkutanen Injektionen oder intravenösen Infusionen, liegen die Dosen innerhalb des angegebenen Bereiches im allgemeinen niedriger als bei enteraler, z. B. oraler oder rektaler, Verabreichung. Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden oral oder rektal vorzugsweise in Dosisinheitsformen wie Tabletten, Dragées, Kapseln oder Suppositorien verabreicht, parenteral insbesondere in Form von injizierbaren Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, oder Infusionslösungen.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z. B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z. B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister unter Verwendung z. B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Hilfsmittel sind in erster Linie Fließregulier- und Schmiermittel, z. B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol. Dragée-Kerne können mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Überzügen versehen werden, wobei man u. a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, oder Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen, oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z. B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigefügt werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Stechkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbit. Die Stechkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z. B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z. B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z. B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglykole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffes mit einer Grundmasse enthalten; als Grundmassen kommen z. B. flüssige Triglyceride, Polyethylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie Suspensionen des Wirkstoffes, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen oder -lösungen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z. B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z. B. Ethyloleat, oder Triglyceride verwendet, oder wäßrige Injektionssuspensionen oder -lösungen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran, und gegebenenfalls Stabilisatoren enthalten.

Die pharmazeutischen Präparate der vorliegenden Erfindung können in an sich bekannter Weise, z. B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Konfektionier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt werden. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

### Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert. Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung und sind nicht als Einschränkung ihres Umfangs aufzufassen. Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben, und Angaben über Teile betreffen Gewichtsteile. Wenn nicht anders definiert, wird das Eindampfen von Lösungsmitteln unter vermindertem Druck, vorzugsweise zwischen ungefähr 20 und 130 mbar, durchgeführt.

#### Beispiel 1:

##### **5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]-pyridin-Hydrochlorid**

Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von 8,1 g 5-(3-Chlorpropyl)-1-(p-cyanphenylmethyl)-1H-imidazol in 50 ml Tetrahydrofuran werden 7,0 g Kalium-tert-butoxyd als Feststoff in mehreren Portionen gegeben. Das Gemisch wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 10%iger Essigsäure neutralisiert und zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man ein Öl erhält, das in wenig Aceton gelöst und mit etherischem Chlorwasserstoff neutralisiert wird. Beim Abkühlen erhält man die Titelverbindung als weißen Feststoff; Smp. 201–203°C.

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

##### **a) 1-Dimethylcarbamoyl-4-(3-trimethylsilyloxypropyl)-1H-imidazol**

Zu einer Suspension von 51,8 g 4-(3-Hydroxy-n-propyl)-1H-imidazol, erhältlich gemäß I1 Farmaco, Ed. Sc. 29. 309 (1973), in 500 ml Acetonitril werden 50,0 g Triethylamin gegeben. Dann werden zu diesem Gemisch 48,6 g Dimethylcarbamoylchlorid tropfenweise hinzugefügt. Nach erfolgter Zugabe wird das Gemisch 21 h unter Rückfluß gekocht. Man kühlt ab auf 0°C, wobei Triethylamin-Hydrochlorid ausfällt. Zu diesem Gemisch gibt man 50,0 g Triethylamin und dann 54,0 g Chlortrimethylsilan. Nach erfolgter Zugabe wird eine Stunde weitergerührt. Dann wird das Gemisch mit einem gleichgroßen Volumen an Ether verdünnt und filtriert. Das Filtrat wird zu einem Öl eingedampft, das mit Ether zerrieben und dann wieder filtriert wird, um weiteres Triethylamin-Hydrochlorid zu entfernen. Das Filtrat wird eingedampft und man erhält die Titelverbindung a) als Öl.

**b) 1-(p-Cyanphenylmethyl)-5-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol.** Eine Lösung von 97,0 g 1-Dimethylcarbamoyl-4-(3-trimethylsilyloxypropyl)-1H-imidazol und 72,0 g 1-Brommethyl-4-cyanbenzol in 500 ml Acetonitril wird 10 h unter Rückfluß gekocht. Man kühlt die Lösung in einem Eisbad auf 0°C und leitet für wenige Minuten Ammoniakgas hindurch. Dann wird die Mischung im Vakuum verdampft, und man erhält eine halb feste Masse, die in 500 ml 1 N Salzsäure gelöst wird. Man läßt die Lösung bei Raumtemperatur 15 min stehen und extrahiert sie dann mit Ether. Der pH-Wert der wäßrigen Phase wird mit 50%iger Natronlauge auf 9 eingestellt und das Gemisch anschließend Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridextrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man eine halb feste Masse erhält, die mit kaltem Aceton verrieben wird. Auf diese Weise erhält man die Titelverbindung b) als weißen Feststoff, Smp. 121–123°C.

**c) 5-(3-Chlorpropyl)-1-(p-cyanphenylmethyl)-1H-imidazol.** Zu einer Lösung von 5,2 g Thionylchlorid in 80 ml Methylenchlorid werden 8,4 g 1-(p-Cyanphenylmethyl)-5-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol als Feststoff in mehreren Portionen gegeben. Die Geschwindigkeit der Zugabe wird so reguliert, daß die auftretende Gasentwicklung unter Kontrolle bleibt. Nach vollständiger Zugabe wird die Lösung 1,5 h unter Rückfluß gekocht, mit Eis gekühlt und filtriert, wobei man das Hydrochlorid der Titelverbindung c) als ledergelben Feststoff vom Smp. 190–191°C erhält. Das Salz wird zwischen Methylenchlorid und einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man die freie Base als Öl erhält.

**Beispiel 2: 5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]-pyridin-Hydrochlorid.** Eine Lösung von 2,0 g 4-[4-Chlor-4-(p-cyanphenyl)-n-butyl]-1H-imidazol in 50 ml Chloroform wird 4 h unter Stickstoff unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und eingedampft, wobei man die Titelverbindung erhält.

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

**a) 4-(3-Formyl-n-propyl)-1-trimethylsilylimidazol.** Eine Lösung von 1,82 g 4-(3-Ethoxycarbonylpropyl)-1H-imidazol in 30 ml



Tetrahydrofuran unter Stickstoff wird zunächst 30 min bei 0°C mit 0,5 g Natriumhydrid (50% Öldispersion) behandelt, und anschließend 3 h bei 0°C mit 1,45 ml Trimethylsilylchlorid. Das Reaktionsgemisch wird mit kalter 0,5 N Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Das erhaltene Öl wird bei -78°C unter Stickstoff in 100 ml Methylenchlorid gelöst und 12,82 ml Diisobutylaluminiumhydrid (1,56 M) tropfenweise hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 min bei -78°C gerührt und die Reaktion durch Zugabe von 1 ml Methanol und dann 10 ml Wasser abgebrochen. Man filtriert durch Celite®. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man die Titelverbindung a) erhält.

b) **4-[4-(p-tert-Butylaminocarbonylphenyl)-4-hydroxy-n-butyl]-1-trimethylsilylimidazol.** Eine Lösung von 6,95 g p-tert-Butylaminocarbonyl-brombenzol wird in 175 ml Tetrahydrofuran bei -70°C unter Stickstoff gelöst und 20,1 ml einer Lösung von n-Butyllithium (2,7 M) in Hexan tropfenweise hinzugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 30 min wird langsam eine Lösung von 5,69 g 4-(3-Formyl-n-propyl)-1-trimethylsilylimidazol in 10 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Man läßt das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmen und gibt 20 ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung hinzu. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man die Titelverbindung b) erhält.

c) **4-[4-Chlor-4-(p-cyanphenyl)-n-butyl]-1-H-imidazol.** Eine Lösung von 4,5 g 4-[4-(p-tert-Butylaminocarbonylphenyl)-4-hydroxy-n-butyl]-1-trimethylsilylimidazol in 50 ml Thionylchlorid wird 1 h unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Methylenchlorid und einer wäßrigen Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man die Titelverbindung c) erhält.

**Beispiel 3: 5-(p-Cyanphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin.** Eine Lösung von 0,1 g 5-(p-tert-Butylaminocarbonylphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin in 3 ml Toluol wird mit 40 µl Phosphoroxchlorid 5 h bei 90°C behandelt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand bei 0°C in 30 ml Chloroform gelöst. Man gibt eiskalte Ammoniaklösung hinzu und trennt die organische Phase ab, trocknet sie über Natriumsulfat und dampft sie ein. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester über Kieselgel chromatographiert, wobei man die Titelverbindung vom Smp. 117–118°C erhält; das entsprechende Hydrochlorid schmilzt bei 255–257°C.

**Beispiel 4: 5-(p-Ethoxycarbonylphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin.** Eine Lösung von 9,8 g 2-(p-Ethoxycarbonylphenyl)-6-formylaminomethyl-pyridin und 11,15 g Phosphoroxchlorid in 26 ml Toluol wird 15 h auf 90°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird verdampft und der Rückstand in 50 ml Methylenchlorid aufgenommen, auf 0°C abgekühlt und mit einem Überschuß an eiskalter, gesättigter Ammoniaklösung basisch gemacht. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Der zurückbleibende Feststoff wird mit Essigsäureethylester als Elutionsmittel über 100 g Kieselgel gegeben, wobei man nach Umkristallisation die Titelverbindung vom Smp. 118–119°C erhält.

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

a) **6-Cyan-2-(p-ethoxycarbonylphenyl)pyridin.** 8,9 ml 40% Peressigsäure werden tropfenweise zu 14,08 g 2-(p-Ethoxycarbonylphenyl)-pyridin gegeben, so daß die Reaktionstemperatur zwischen 80 und 85°C gehalten wird. Nach vollständiger Zugabe wird das Reaktionsgemisch 3 h auf 90°C erhitzt, worauf man es auf Raumtemperatur abkühlen läßt. Überschüssige Peressigsäure wird mit wäßriger Natriumsulfat-Lösung zerstört. Das Lösungsmittel wird abgedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und durch Celite® filtriert. Nach dem Eindampfen erhält man 2-(p-Ethoxycarbonylphenyl)pyridin-N-oxid, das mit 8,66 g Dimethylsulfat in 62 ml Toluol bei 90°C 3 h behandelt wird. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand in einer eiskalten Mischung aus 8 ml Wasser und 9,3 ml 1 N Natronlauge gelöst. Eine Lösung von 13,64 g Kaliumcyanid in 10 ml Wasser wird langsam hinzugegeben und das Reaktionsgemisch 24 h bei 0°C gehalten. Durch Extraktion mit Methylenchlorid, Trocknung über Natriumsulfat und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man die Titelverbindung a); IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 2200 cm<sup>-1</sup>.

b) **6-Aminomethyl-2-(p-ethoxycarbonylphenyl)pyridin.** 16,23 g 6-Cyan-2-(p-ethoxycarbonylphenyl)pyridin werden bei atmosphärischem Druck in 254 ml Methanol mit 12,9 ml konzentrierter Salzsäure und 2,63 g 10% Palladium-auf-Kohle hydriert, bis 2 molare Äquivalente Wasserstoff aufgenommen worden sind. 6,9 g Natriummethoxid werden hinzugegeben und der Katalysator abfiltriert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand in 20 ml Methylenchlorid gelöst und die Salze durch Filtration entfernt. Nach Verdampfen des Lösungsmittels erhält man einen Feststoff, der aus Chloroform umkristallisiert wird. Dieser entspricht der Titelverbindung b), Smp. 141–143°C.

c) **2-(p-Ethoxycarbonylphenyl)-6-formylaminomethylpyridin.** Eine Lösung von 0,76 g 6-Aminomethyl-2-(p-ethoxycarbonylphenyl)pyridin in 10 ml Ameisensäure wird 15 h auf 90°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt, mit einem Überschuß gesättigter Ammoniaklösung basisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Die organischen Extrakte werden getrocknet und eingedampft, wobei man die Titelverbindung c) erhält, die aus Toluol umkristallisiert wird; Smp. 119,5 bis 120,5°C.

**Beispiel 5: 5-(p-Carboxyphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin.** Eine Lösung von 1,18 g 5-(p-Ethoxycarbonyl-Carboxyphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin in 10 ml Ethanol und 14 ml 1 N Natronlauge wird 3 h unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und auf pH 5 eingestellt. Der Feststoff wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei man die Titelverbindung vom Smp. 308–310°C (Zersetzung) erhält.

**Beispiel 6: 5-(p-tert-Butylaminocarbonylphenyl)imidazo[1,5-a]-pyridin.** Zu einer Aufschlammung von 0,4 g 5-(p-Carboxyphenyl)-imidazo[1,5-a]pyridin in 40 ml Methylenchlorid unter Stickstoff bei Raumtemperatur werden 30 µl N,N-Dimethylformamid gegeben, daran anschließend 0,16 ml Oxalylchlorid. Das Reaktionsgemisch wird gerührt, bis die Gasentwicklung beendet ist; dann werden 0,46 ml tert-Butylamin tropfenweise zugegeben. Nach 90 min hört man auf zu rühren, und 10 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung werden hinzugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man die Titelverbindung vom Smp. 128–131°C erhält.

- Beispiel 7: 5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-Hydrochlorid.** Eine Lösung von 1,13 g 5-(p-Carbamoylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin und 1,0 ml Phosphoroxychlorid in 30 ml Chloroform wird 15 h unter Rückfluß gekocht, gekühlt und nach Zugabe von Toluol eingedampft. Das erhaltene Öl wird in 30 ml Methylenchlorid gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit 30 ml einer eiskalten 50% Ammoniaklösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, getrocknet und zu einem Öl eingedampft. Mittels Filtration durch 20 g Kieselgel mit Essigsäureethylester als Elutionsmittel erhält man die freie Titelverbindung, die in 20 ml Aceton gelöst und mit 1,2 ml 3 N etherischem Chlorwasserstoff behandelt wird. Auf diese Weise erhält man das entsprechende Hydrochlorid vom Smp. 209–210°C.
- Beispiel 8: 5-(p-Ethoxycarbonylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo-[1,5-a]pyridin-Hydrochlorid.** Eine Lösung von 2,0 g 5-(p-Ethoxycarbonylphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin in 120 ml wasserfreiem Ethanol, daß 30 ml konzentrierte Salzsäure enthält, wird mit 1,0 g 10% Palladium-auf-Kohle bei einem Wasserstoffdruck von 2,76 bar und einer Temperatur von 60°C 4 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft, wobei man einen Feststoff erhält, der aus Isopropanol und Ether umkristallisiert wird und der Titelverbindung vom Smp. 164–166°C entspricht.
- Beispiel 9: 5-(p-Carboxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin.** Eine Lösung von 0,66 g 5-(p-Ethoxycarbonylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin in 8,0 ml Ethanol und 8,0 ml 1 N Natronlauge wird 3 h unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die wäßrige Phase wird mit konzentrierter Schwefelsäure auf pH 5 eingestellt, der Feststoff abfiltriert und an der Luft getrocknet. Er entspricht der Titelverbindung, Smp. 309–310°C (Zersetzung).
- Beispiel 10: 5-(p-Carbamoylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin.** Eine Lösung von 5,42 g 5-(p-Carboxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin in 75 ml Thionylchlorid wird 30 min unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und nach Zugabe von Toluol eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst, auf 0°C abgekühlt und mit Ammoniakgas behandelt, bis die Lösung gesättigt ist. Das Reaktionsgemisch wird 10 min unter einer Ammoniakatmosphäre gerührt und der entstandene Feststoff durch Filtration gesammelt, wobei man die Titelverbindung vom Smp. 181–183°C erhält. Behandelt man diese mit einem molaren Äquivalent Fumarsäure, gelöst in Ethanol, so erhält man das entsprechende Fumarat vom Smp. 164–166°C (Zersetzung).
- Beispiel 11: 5-(p-Tolyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-Hydrochlorid.** Eine Lösung von 0,36 g 5-(p-Hydroxymethylphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin in 25 ml Ethanol und 6,4 ml konzentrierter Salzsäure wird mit 0,15 g 10% Palladium-auf-Kohle bei einem Wasserstoffdruck von 2,76 bar und einer Temperatur von 60°C 4 h hydriert. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und eingedampft, und der Rückstand wird zwischen Methylenchlorid und einer Natriumhydrogencarbonat-Lösung verteilt. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingedampft, das durch präparative Schichtchromatographie auf Kieselgel mit Essigsäureethylester gereinigt wird. Das entsprechende Hydrochlorid, d. h. die Titelverbindung, wird durch Behandlung mit 1,1 molaren Äquivalenten an etherischem Chlorwasserstoff in Aceton hergestellt; Smp. 173–175°C.
- Beispiel 12: 5-(p-Hydroxymethylphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin.** 1 g 5-(p-Ethoxycarbonylphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin wird in 26 ml Methylenchlorid bei –78°C unter Stickstoff gelöst, worauf 6,6 ml Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (11,4 mmol) tropfenweise hinzugegeben werden. Nach 1 h Rühren werden 1,5 ml Methanol hinzugegeben, das Kältebad wird entfernt und 15 ml Wasser hinzugefügt. Die Salze werden abfiltriert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man die Titelverbindung vom Smp. 137–138°C erhält.
- Beispiel 13: 5-(p-Cyanphenyl)-7,8-dihydroimidazo[1,5-a]pyridin.** Eine Lösung von 0,24 g 1-(p-Cyanphenylmethyl)-5-(2-formylethyl)-1H-imidazol in 10 ml wasserfreiem Ethanol wird zusammen mit 20 mg Kaliumtert-butoxid 2 h unter Stickstoff unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und eingedampft, wobei man die Titelverbindung erhält.  
Herstellung der Ausgangsverbindung:  
a) 1-(p-Cyanphenylmethyl)-5-(2-formylethyl)-1H-imidazol. Eine Lösung von 0,14 ml Dimethylsulfoxid in 5 ml Methylenchlorid wird unter Stickstoff auf –78°C abgekühlt, dann 0,1 ml Oxalylchlorid tropfenweise hinzugefügt. Nach 30 min wird eine Lösung 0,24 g 1-(p-Cyanphenylmethyl)-5-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol in 1 ml Methylenchlorid und 0,2 ml Dimethylsulfoxid langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei –78°C gerührt, dann 1 ml Triethylamin langsam hinzugegeben. Man läßt das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmen, verdünnt es mit 30 ml Methylenchlorid und wäscht es dreimal mit 10 ml Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man die Titelverbindung a) als Öl erhält; NMR (60 MHz):  $\delta$  5,15 (s, 2H), 9,65 (s, 1H).
- Beispiel 14: 5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin.** Eine Lösung von 1,6 g 5-(p-Cyanphenyl)-7,8-dihydroimidazo-[1,5-a]pyridin in 50 ml Essigsäureethylester wird bei atmosphärischem Druck mit 0,2 g 5% Palladium-auf-Kohle hydriert, bis die theoretische Wasserstoffmenge aufgenommen ist. Der Katalysator wird abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft, wobei man die Titelverbindung vom Smp. 117–118°C erhält.
- Beispiel 15: 5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-Hydrochlorid.** Eine Lösung von 54 mg 5-(p-Cyanphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin-Hydrochlorid in 5,0 ml Methanol wird bei Raumtemperatur und atmosphärischem Druck 30 min mit 0,1 g 10% Palladium-auf-Kohle hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und 0,21 ml 1 N Natronlauge werden hinzugegeben. Das Filtrat wird eingedampft, in 10 ml Methylenchlorid aufgenommen und durch Celite® filtriert. Nach dem Eindampfen erhält man ein Öl, das auf Kieselgel mit Essigsäureethylester chromatographiert wird, wobei man die Titelverbindung von Smp. 117–118°C erhält.
- Beispiel 16: 5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin.** Eine Mischung aus 85 mg 5-(p-Bromphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin und 74 mg Kupfer(I)cyanid in 1 ml N,N-Dimethylformamid wird unter Stickstoff 11 h auf 120°C

erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, mit 10 ml Wasser verdünnt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Öl wird mit Essigsäureethylester über Kieselgel chromatographiert, und man erhält die Titelverbindung vom Smp. 117–118°C.

**Beispiel 17: 5-(p-Bromphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin.** Eine Lithiumdiisopropylamid-Lösung, hergestellt bei 0°C aus 0,12 ml Diisopropylamin und 0,33 ml n-Butyllithium (2,5 M) in 2 ml Tetrahydrofuran unter Stickstoff, wird zu einer Lösung von 0,13 ml N,N,N',N'-Tetramethyl-ethylendiamin und 0,124 g 1-(p-Brombenzyl)-5-(3-chlorpropyl)-1H-imidazol in 2 ml Tetrahydrofuran bei –78°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 3,5 h gerührt, die Reaktion bei –78°C mittels Zugabe von gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung abgebrochen und das Gemisch mit Methylenchlorid (3 × 10 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man die Titelverbindung erhält, die durch Umwandlung in das entsprechende Hydrochlorid gereinigt wird, Smp. 216°C.

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

a) **1-(p-Brombenzyl)-5-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol.** Eine Lösung von 11,2 g 1-Dimethylcarbamoyl-4-(3-trimethylsilyloxypropyl)-1H-imidazol und 12,49 g p-Brombenzylbromid in 110 ml Acetonitril wird 24 h unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird auf 0°C gekühlt und Ammoniakgas 5 min durch das Reaktionsgemisch geleitet. Nach weiteren 45 min bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel abgedampft. Der Rückstand wird in 100 ml 1 N Salzsäure aufgenommen und mit 50 ml Ether extrahiert. Die wäßrige Phase wird auf pH 8 eingestellt und mit Essigsäureethylester extrahiert (5 × 50 ml). Die organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Öl wird über 530 g Kieselgel mit Essigsäureethylester: Methanol: gesättigte Ammoniaklösung (90:5:5) chromatographiert, wobei man die Titelverbindung a) als Öl erhält; NMR:  $\delta$  5,00 (s, 2H).

b) **1-(p-Brombenzyl)-5-(3-chlorpropyl)-1H-imidazol.** 1-(p-Brombenzyl)-5-(3-hydroxypropyl)-1H-imidazol wird analog zu dem in Beispiel 1 c) beschriebenen Verfahren mit Thionylchlorid behandelt, wobei man die Titelverbindung b) erhält.

**Beispiel 18: 5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin.** Eine Lösung von 2,01 g 5-(p-Formylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin und 0,96 g Stickstoffwasserstoffsäure in 30 ml Benzol wird durch externe Kühlung bei Raumtemperatur gehalten, während 0,8 ml konzentrierte Schwefelsäure tropfenweise zugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird 2 h gerührt und dann neutralisiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man ein Öl erhält, das mit Essigsäureethylester über Kieselgel chromatographiert wird. Auf diese Weise erhält man die Titelverbindung; Smp. 117–118°C.

**Beispiel 19: 5-(p-Hydroxymethylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin.** Eine Lösung von 0,40 g 5-(p-Ethoxycarbonylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin in 20 ml Methylenchlorid wird unter Stickstoff auf –70°C gekühlt, und 4,0 ml 1,53 M Diisobutylaluminiumhydrid-Lösung in Toluol werden tropfenweise hinzugegeben. Man läßt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen, bricht die Reaktion durch Zugabe von 3,2 ml Methanol und 15 ml Wasser ab und filtriert durch Celite®. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man die Titelverbindung vom Smp. 142–145°C erhält.

**Beispiel 20: 5-(p-Formylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin.** Eine Lösung von 0,16 ml Dimethylsulfoxid in 16 ml Methylenchlorid wird unter Stickstoff auf –70°C gekühlt und 0,17 g Oxalylchlorid werden tropfenweise hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 min gerührt, dann 0,24 g 5-(p-Hydroxymethylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin, gelöst in 4 ml Methylenchlorid, langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei –70°C gerührt, dann werden 0,8 ml Triethylamin tropfenweise hinzugegeben, und man läßt das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Die Mischung wird mit 20 ml Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man die Titelverbindung erhält, die durch Umwandlung in das entsprechende Fumarat gereinigt wird; Smp. 131°C.

**Beispiel 21: 5-(p-Cyanphenyl)-5-methylthio-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-Hydrochlorid.** Eine Lösung von Lithiumdiisopropylamid wird aus 0,6 ml n-Butyllithium (2,4 M) und 0,15 g Diisopropylamin in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran bei 0°C unter Stickstoff hergestellt. Sie wird zu 0,29 g 5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin in 10 ml Tetrahydrofuran bei –78°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 min gerührt, dann tropfenweise 0,14 g Dimethyldisulfid hinzugegeben. Nach 30 min wird die Kühlung unterbrochen, man läßt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und bricht die Reaktion durch Zugabe von 10 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung ab. Die Phasen werden getrennt, und die organische Phase wird mit kalter 1 N Salzsäure gewaschen. Die wäßrige Phase wird neutralisiert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl eingedampft, das mit 5% Isopropanol in Essigsäureethylester über Kieselgel chromatographiert wird. Das erhaltene Öl wird in Aceton gelöst und mit 0,1 ml 4 N etherischem Chlorwasserstoff behandelt, wobei man die Titelverbindung vom Smp. 204–205°C erhält.

**Beispiel 22: 5-(p-Cyanphenyl)-5-ethoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin.** In analoger Weise wie in Beispiel 21 beschrieben erhält man durch Reaktion von 5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin mit Chlorameisensäureethylester die Titelverbindung.

**Beispiel 23: 5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin.** Eine Lösung von 1,65 g 5-(p-Cyanphenyl)-5-ethoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin in 10 ml Methanol, das 0,2 g Natriumhydroxid enthält, wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, worauf 5 ml 1 N Salzsäure hinzugegeben werden. Das Reaktionsgemisch wird 1 h unter Rückfluß gekocht, gekühlt und eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man die Titelverbindung erhält; Smp. 117–118°C.

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

- a) Eine Lösung von 1,9g p-Cyanphenylethylsäureester in 50 ml Diglyme wird zu einem Gemisch von 0,48g Natriumhydrid (50% Öldispersion) in 10 ml Diglyme gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2h bei Raumtemperatur gerührt, auf 0°C abgekühlt und mit 1,75g N-Bromsuccinimid, verteilt auf mehrere Portionen, versetzt. Das Lösungsmittel wird im Hochvakuum verdampft und der Rückstand mit Ether über 50g Kieselgel chromatographiert, wobei man  $\alpha$ -Brom-p-cyanphenylethylsäureester erhält.
- b) Eine Lösung von 97,0g 4-(3-Trimethylsilyloxypropyl)-1H-imidazol-1-N,N-dimethyl-carboxamid und 72,0g  $\alpha$ -Brom-p-cyanphenylethylsäureester in 500ml Acetonitril wird 10h unter Rückfluß gekocht. Die Lösung wird in einem Eisbad auf 0°C abgekühlt und für wenige Minuten Ammoniakgas eingeleitet. Das Gemisch wird im Vakuum eingedampft, wobei man einen Rückstand erhält, der in 500 ml 1 N Salzsäure gelöst wird. Man läßt die Lösung 15 min bei Raumtemperatur stehen und extrahiert sie dann mit Ether. Der pH-Wert der wäßrigen Phase wird mit 50% Natronlauge auf 9 eingestellt, und das Gemisch mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchlorid-Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man 1-( $\alpha$ -Ethoxycarbonyl-p-cyanbenzyl)-1H-imidazol-5-propanol erhält.
- c) Zu einer Lösung von 5,75g Thionylchlorid in 80ml Methylenchlorid werden 8,4g 1-( $\alpha$ -Ethoxycarbonyl-p-cyanbenzyl)-1H-imidazol-5-propanol als Feststoff portionsweise hinzugegeben. Nach erfolgter Zugabe wird die Lösung 1,5h unter Rückfluß gekocht, im Eisbad abgekühlt und filtriert, wobei man 5-(3-Chlorpropyl)-1-( $\alpha$ -ethoxycarbonyl-p-cyanbenzyl)-1H-imidazol-Hydrochlorid erhält. Das Salz wird zwischen Methylenchlorid und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man die freie Base erhält.
- d) Eine Lösung von 8,1g 5-(3-Chlorpropyl)-1-( $\alpha$ -ethoxycarbonyl-p-cyanbenzyl)-1H-imidazol in 50ml Tetrahydrofuran wird in einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Hierzu gibt man 8,0g Kalium-tert-butoxid als Feststoff in mehreren Portionen. Das Gemisch wird 2h bei Raumtemperatur gerührt, mit 10% Essigsäure neutralisiert und zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man ein Öl erhält, das in einem kleinen Volumen an Aceton gelöst und mit etherischem Chlorwasserstoff neutralisiert wird. Der Feststoff wird gesammelt, und man erhält 5-(p-Cyanphenyl)-5-ethoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin.

**Beispiel 24: 5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin.** Eine Lösung von 2,13g 5-(p-Aminophenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin in 4ml konzentrierter Salzsäure und 10ml Wasser wird in einem Eisbad gekühlt, worauf eine Lösung von 0,78g Natriumnitrit in 2ml Wasser langsam hinzugegeben wird. Dieses Gemisch wird über einen Tropftrichter zu einer eisgekühlten Lösung von 3,0g Kupfer(I)cyanid in 10ml Wasser gegeben, wobei die Temperatur zwischen 30 und 40°C gehalten wird. Das Reaktionsgemisch wird 1h auf dem Dampfbad erhitzt, abgekühlt und auf pH 9 gebracht. Die organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft und der Rückstand mit Essigsäureethylester über Kieselgel chromatographiert, wobei man die Titelverbindung erhält.

**Beispiel 25: 5-(p-Aminophenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin.** Eine Lösung von 2,42g 5-(p-Carboxyphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin in 100ml Ethylendichlorid wird mit 6ml konzentrierter Schwefelsäure behandelt. Das Reaktionsgemisch wird auf 40°C erhitzt, dann werden 6ml Stickstoffwasserstoffsäure (2M in Ethylendichlorid) tropfenweise hinzugegeben. Wenn die Gasentwicklung beendet ist, wird das Reaktionsgemisch eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und auf pH 10 eingestellt. Die wäßrige Phase wird mit Methylenchlorid extrahiert (3 x 30ml). Die organischen Extrakte werden über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft, wobei man die Titelverbindung erhält.

**Beispiel 26:** Es werden 10000 Tabletten hergestellt, die je 10mg des Wirkstoffs enthalten:

**Zusammensetzung:**

5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo-[1,5-a]pyridin	100,00g
Milchzucker	2 535,00g
Maisstärke	125,00g
Polyethylenglykol 6000	150,00g
Magnesiumstearat	40,00g
Gereinigtes Wasser	quantum satis

**Verfahren:**

Alle pulverigen Bestandteile werden durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,6mm gesiebt. Dann wird der Wirkstoff, Milchzucker, Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke in einem geeigneten Mischer vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 65ml Wasser suspendiert und die Suspension zur siedenden Lösung des Polyethylenglykols in 260ml Wasser gegeben. Die gebildete Paste wird den Pulvern zugesetzt und gegebenenfalls unter Zugabe von mehr Wasser granuliert. Das Granulat wird über Nacht bei 35°C getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2mm Maschenweite getrieben und zu Tabletten, welche eine Bruchrille aufweisen, gepreßt.

**Beispiel 27:** Es werden 1000 Kapseln hergestellt, die je 20mg Wirkstoff enthalten:

**Zusammensetzung:**

5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo-[1,5-a]pyridin	20,00g
Milchzucker	207,00g
Modifizierte Stärke	80,00g
Magnesiumstearat	3,00g

**Verfahren:**

Alle pulverigen Bestandteile werden durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,6mm gesiebt. Dann wird der Wirkstoff in einem geeigneten Mischer zuerst mit Magnesiumstearat und dann mit dem Milchzucker und der Stärke bis zur Homogenität vermischt. Hartgelatine-kapseln Nr. 2 werden mit je 310mg der erhaltenen Mischung unter Verwendung einer Kapselfüllmaschine gefüllt.

Entsprechend den Beispielen 26 und 27 werden Tabletten und Kapseln hergestellt, die etwa 10 bis 100mg anderer erfindungsgemäßer Verbindungen enthalten, z. B. von jeder anderen in den Beispielen beschriebenen Verbindung.

diviertem Mangandioxid 24 h unter Rückfluß gekocht. Es werden weitere 5,2 g Mangandioxid hinzugegeben und das Reaktionsgemisch nochmals 6 h gekocht, dann abfiltriert. Nach Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 5-(p-rmylphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin, Smp. 144–146°C.

**ispiel 29:** Eine Lösung von 0,18 g 5-(p-Carboxyphenyl)imidazo-[1,5-a]pyridin-Hydrochlorid in 5 ml Thionylchlorid wird 30 min unter Rückfluß gekocht und zur Trockene eingedampft. Das erhaltene Öl wird in 10 ml Methylenchlorid aufgenommen und 1 h bei 0°C Ammoniakgas in die Lösung geleitet. Die Lösung wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen erhält man 5-(p-Carbamoylphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin, Smp. 228–230°C (Zers.).

**ispiel 30:** Eine Lösung von 3,13 g 4-[3-(4-tert-Butylaminocarbonylphenyl)-3-chlorprop-1-yl]-1-tritylimidazol in 150 ml Acetonitril wird 15 h unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und mit 150 ml Methanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird weitere 6 h gekocht, dann zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Ether und Wasser verteilt. Die etherische Phase wird getrennt und mit 1 N HCl (2 × 15 ml) gewaschen. Die vereinigten wäßrigen Extrakte werden auf pH 8 eingestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem weißen Schaum eingedampft. Nach Umkristallisieren aus Ether erhält man 1,30 g 5H-5-(4-tert-Butylaminocarbonylphenyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazol, Smp. 136–139°C.

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Eine Lösung von 6,0 g 3-(1-H-Imidazol-4-yl)propionsäuremethylester und 11 ml Triethylamin in 31 ml Dimethylformamid wird mit einer Lösung von 9,65 g Triphenylmethylchlorid in 110 ml Dimethylformamid 2 h bei Raumtemperatur unter Stickstoff umgerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 700 g Eis gegossen, der entstandene Feststoff durch Filtration gesammelt und aus Ether umkristallisiert, wobei man 13,83 g 3-(1-Tritylimidazol-4-yl)propionsäuremethylester erhält; NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ = 2,75 (m, 4H), 1,5 (s, 3H), 6,5–7,5 (m, 17H).

Eine Lösung von 44,4 mmol Diisobutylaluminiumhydrid in 29 ml Toluol wird bei –72°C unter Stickstoff zu einer Lösung von 19 g 3-(1-Tritylimidazol-4-yl)propionsäuremethylester in 175 ml Methylenchlorid gegeben. Nach 5 min wird die Reaktion durch Zugabe von 14 ml Methanol und anschließend 90 ml Wasser abgebrochen. Man läßt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und filtriert es durch Celite®. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und zu einem weißen Öl eingedampft, das auf 280 g Kieselgel mit Ether chromatographiert wird; man erhält 4,13 g 3-(1-Tritylimidazol-4-yl)propionaldehyd als Öl. IR (CDCl<sub>3</sub>): 2830, 2740, 1730 cm<sup>-1</sup>.

Eine Lösung von 25 mmol n-Butyllithium in 10 ml Hexan wird tropfenweise bei –70°C unter Argon zu einer Lösung von 3,19 g tert-Butyl-4-brombenzamid in 250 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach 30 min wird langsam eine Lösung von 3,74 g 3-(1-Tritylimidazol-4-yl)propionaldehyd in 100 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 min bei –70°C gerührt, dann läßt man es auf 25°C erwärmen, rührt es 2,5 h bei 25°C und bricht die Reaktion durch Zugabe eines Überschusses an gesättigter Ammoniumchloridlösung ab. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Methylenchlorid (2 × 100 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit 5:1 n-Hexan:Essigsäureethylester über 220 g Kieselgel chromatographiert, wobei man 4-[3-(4-tert-Butylaminocarbonylphenyl)-3-dihydroxyprop-1-yl]-1-tritylimidazol als Öl erhält. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1660 cm<sup>-1</sup>.

Eine Lösung von 3,21 g 4-[3-(4-tert-Butylaminocarbonylphenyl)-3-hydroxyprop-1-yl]-1-tritylimidazol und 1,5 ml Thionylchlorid in 50 ml Methylenchlorid wird 1 h unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und in 50 ml einer eiskalten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gegossen. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man 4-[3-(4-tert-Butylaminocarbonylphenyl)-3-chlorprop-1-yl]-1-tritylimidazol als weißen Schaum erhält. IR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1,45 (s, 9H), 4,30 (t, J = 6,0 Hz, 2H).

**ispiel 31:** Eine Lösung von 1,25 g 5H-5-(4-tert-Butylaminocarbonylphenyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazol in 10 ml Thionylchlorid wird 1 h unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und eingedampft. Der Rückstand wird bei 0°C in 10 ml Chloroform aufgenommen und 10 ml eiskalter wäßriger Ammoniaklösung langsam hinzugegeben. Die wäßrige Phase wird abgetrennt, mit Chloroform (3 × 20 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Filtrieren, Eindampfen und einer Chromatographie mit 5% wäßriger Ammoniaklösung in Essigsäureethylester über 45 g Kieselgel erhält man ein Öl, das mit einem molaren Äquivalent etherischem Chlorwasserstoff behandelt wird und 0,5 g 5H-5-(4-Cyanphenyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazol-Hydrochlorid, Smp. 227–228°C, ergibt.

**ispiel 32:** Eine Lösung von 1,29 g 5H-5-(4-tert-Butylaminocarbonylphenyl)-6,7,8,9-tetrahydroimidazo[1,5-a]azepin in 10 ml Thionylchlorid wird 1 h unter Rückfluß gekocht, abgekühlt und eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Methylenchlorid und einer eiskalten Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Methylenchlorid (2 × 15 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene Öl wird mit 5% Methanol in Methylenchlorid über 26 g Kieselgel chromatographiert. Das Produkt wird mit 1 molarem Äquivalent Fumarsäure, gelöst in Ethanol, behandelt, und man erhält 5H-5-(4-Cyanphenyl)-6,7,8,9-tetrahydroimidazo[1,5-a]azepin-Fumarat, Smp. 153–155°C.

Die Ausgangsverbindung wird aus 5-(1-Tritylimidazol-4-yl)-pentansäureethylester hergestellt, und zwar analog zur oben beschriebenen Herstellung von 5H-5-(4-tert-Butylaminocarbonylphenyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazol aus 3-(1-Tritylimidazol-4-yl)propionsäureethylester. 5-(1-Tritylimidazol-4-yl)-1-pentansäureethylester wird wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von 5,6 ml Diisopropylamin in 150 ml Tetrahydrofuran bei –70°C unter Stickstoff wird mit 14,5 ml einer 2,5 M n-Butyllithiumlösung 30 min behandelt; dann werden 7,2 ml Triethylphosphonoacetat zugegeben. Nach 30 min wird eine Lösung von 10,09 g 3-(1-Tritylimidazol-4-yl)propionaldehyd in 50 ml Tetrahydrofuran langsam zugegeben. Man läßt das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmen, rührt 15 h und bricht die Reaktion durch Zugabe von überschüssiger gesättigter Ammoniumchloridlösung ab. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Essigsäureethylester (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und zu einem Öl (15,35 g) eingedampft, das mit n-Hexan über 430 g Kieselgel chromatographiert wird und 9,61 g 5-(1-Tritylimidazol-4-yl)-1-pent-2-ensäureethylester vom Smp. 133–88°C ergibt.

b) Eine Lösung von 9,20 g 5-(1-Tritylimidazol-4-yl)-1-pent-2-en-säureethylester in 460 ml wasserfreiem Ethanol wird mit 1,88 g 10% Palladium-auf-Kohle bei atmosphärischem Druck 20 min hydriert. Der Katalysator wird mittels Filtration durch Celite® entfernt. Nach dem Eindampfen erhält man einen Feststoff, der aus Hexan umkristallisiert wird; es ergeben sich 8,64 g 5-(1-Tritylimidazol-4-yl)-1-pentensäureethylester vom Smp. 84–86°C.

**Beispiel 33:** Eine Lösung von 1,27 g 5-[1-(4-Cyanbenzyl)imidazol-5-yl]-1-pent-2-ensäureethylester in 27 ml Tetrahydrofuran bei 5°C unter Stickstoff wird mit 0,52 g Kalium-tert-butoxid behandelt. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei 5°C gerührt, dann 10 ml 1 N Salzsäure hinzugegeben. Die Phasen werden getrennt. Die organische Phase wird mit 1 N Salzsäure (2 × 10 ml) extrahiert. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit Ether extrahiert, auf pH = 8 eingestellt und mit Methylenechlorid (3 × 15 ml) extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft, wobei man das Endprodukt erhält, das mit 1 molaren Äquivalent etherischem Chlorwasserstoff behandelt wird. Der erhaltene Feststoff wird aus Aceton umkristallisiert, und man erhält 5-(4-Cyanphenyl)-6-ethoxycarbonylmethyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin, Smp. 126–127°C.

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

a) Eine Lösung von 2,9 ml trockenem Dimethylsulfoxid in 250 ml Methylenechlorid wird unter Stickstoff auf –78°C gekühlt und 2,1 ml Oxalylchlorid tropfenweise hinzugegeben. Nach 30 min bei –78°C wird eine Lösung von 5,0 g 3-[1-(4-Cyanbenzyl)imidazol-5-yl]-1-propanol in 18 ml Dimethylsulfoxid langsam hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h gerührt, dann werden 10,4 ml Triethylamin zugegeben. Man läßt das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen und wäscht mit Wasser (4 × 100 ml). Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man 4,13 g 3-[1-(4-Cyanbenzyl)imidazol-5-yl]-1-propionaldehyd erhält. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2750, 2250, 1732 cm<sup>-1</sup>.

b) Eine Lösung von 23 mmol Lithiumdiisopropylamid, hergestellt aus 3,2 ml Diisopropylamin und 9,2 ml 2,5 M n-Butyllithium in 170 ml Tetrahydrofuran bei 0°C unter Stickstoff, wird auf –78°C gekühlt und 4,2 ml Triethylphosphonoacetat tropfenweise hinzugegeben. Nach 30 min wird langsam eine Lösung von 4,1 g 3-[1-(4-Cyanbenzyl)imidazol-5-yl]-1-propionaldehyd in 30 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 h bei –78°C gerührt; man läßt es auf Raumtemperatur erwärmen und rührt weitere 15 h, bevor man die Reaktion durch Zugabe überschüssiger gesättigter Ammoniumchloridlösung abbricht. Die wäßrige Phase wird abgetrennt und mit Essigsäureethylester (2 × 50 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man ein gelbes Öl erhält, das mit Ether:Essigsäureethylester 1:1 über 20 g Kieselgel chromatographiert wird und 3,56 g 5-[1-(4-Cyanbenzyl)imidazol-5-yl]-1-pent-2-ensäureethylester ergibt. IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 2240, 1720 cm<sup>-1</sup>.

**Beispiel 34:** Eine Lösung von 0,21 g 5-(4-Cyanphenyl)-6-ethoxycarbonylmethyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-Hydrochlorid in 1,2 ml Ethanol und 1,2 ml 1 N Natronlauge wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt, dann eingedampft, und der Rückstand in Wasser gelöst. Die wäßrige Phase wird mit Essigsäureethylester extrahiert, auf pH = 2 eingestellt, neutralisiert und eingedampft. Der Rückstand wird mit Tetrahydrofuran verrieben. Die organische Phase wird mit etherischem Chlorwasserstoff behandelt, wobei 0,12 g 5-(4-Cyanphenyl)-6-carboxymethyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-Hydrochlorid, Smp. 209–211°C, erhalten werden.

**Beispiel 35:** Eine Lösung von 0,80 mmol Lithiumdiisopropylamid, hergestellt aus 0,12 ml Diisopropylamin und 0,32 ml 2,5 M n-Butyllithium in 6 ml Tetrahydrofuran bei 0°C, wird langsam zu einer Lösung von 0,17 g 5-(4-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin in 2 ml Tetrahydrofuran bei –78°C gegeben. Nach 0,5 h werden 0,1 ml Benzylbromid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine weitere h gerührt, dann die Reaktion durch Zugabe von 5 ml Wasser abgebrochen, das Gemisch mit 1 N Salzsäure angesäuert und mit 20 ml Ether verdünnt, worauf die Phasen getrennt werden. Die wäßrige Phase wird auf pH = 7 eingestellt und mit Essigsäureethylester (3 × 15 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Eindampfen erhält man einen Schaum, der mit 1 molaren Äquivalent etherischem Chlorwasserstoff behandelt wird und 5-Benzyl-5-(4-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-Hydrochlorid, Smp. 249–251°C, ergibt.

**Beispiel 36:** 7-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-Hydrochlorid, Smp. 253–254°C, wird aus 4-(p-Ethoxycarbonylphenyl)pyridin in analoger Weise wie in den Beispielen 4, 8–10 und 7 beschrieben hergestellt.

**Beispiel 37:** 7-(p-Carbamoylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-Fumarat, Smp. 193–195°C, wird aus 4-(p-Ethoxycarbonylphenyl)pyridin in analoger Weise wie in den Beispielen 4 und 8–10 beschrieben hergestellt.

**Beispiel 38:** Eine Lösung von 1,65 g 5-(p-Cyanphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin in 10 ml Methanol, das 0,2 g Natriumhydroxid enthält, wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird zum Sieden erwärmt und 5 ml 1 N Salzsäure zugegeben. Nach 1 h wird das Reaktionsgemisch abgekühlt und eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man 5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin, Smp. 129–1131°C, erhält.

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

a) Eine Lösung von 2,0 g 2-Aminomethyl-6-(p-cyanphenyl)pyridin in 20 ml Methylenechlorid wird unter Stickstoff bei –15°C mit 1,4 g Oxalsäuremonoethylesterchlorid behandelt. Man läßt das Reaktionsgemisch innerhalb von 2 h auf Raumtemperatur erwärmen und verdampft das Lösungsmittel. Der Rückstand wird in 30 ml Phosphoroxychlorid gelöst, das Gemisch 15 h unter Rückfluß gekocht und dann zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird zwischen Methylenechlorid und einer Natriumhydrogencarbonatlösung verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man ein Öl erhält, das mit Essigsäureethylester als Elutionsmittel über 100 g Kieselgel chromatographiert wird und 5-(p-Cyanphenyl)-3-ethoxycarbonyl-imidazo[1,5-a]pyridin ergibt.

b) Eine Lösung von 1,1 g 5-(p-Cyanphenyl)-3-ethoxycarbonyl-imidazo[1,5-a]pyridin in 30 ml Ethanol wird mit 0,1 g 10% Palladium-auf-Kohle 2 h bei einem Druck von 1 bar hydriert, filtriert und zur Trockene eingedampft. Das erhaltene Öl wird zwischen Wasser und Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird mit Essigsäureethylester über 40 g Kieselgel chromatographiert, und man erhält 5-(p-Cyanphenyl)-3-ethoxycarbonyl-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin.

**Beispiel 39:** Eine Lösung von 0,24 g 1-(p-Cyanphenyl)-4-(4-imidazolyl)-1-butanon in 20 ml Methanol bei Raumtemperatur wird mit 0,2 g Natriumcyanoborhydrid behandelt. Der pH-Wert wird durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf 5,5–6,0 eingestellt und in diesem Bereich gehalten. Das Reaktionsgemisch wird 2 h gerührt, auf pH = 2 eingestellt und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man 5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin erhält.

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

a) 6,95 g N-tert-Butyl-p-brombenzamid werden in 175 ml Tetrahydrofuran bei  $-70^{\circ}\text{C}$  unter Stickstoff gelöst und 20,1 ml n-Butyllithium (2,7 M) tropfenweise zugegeben. Nach 30 min wird langsam eine Lösung von 5,35 g 4-(1-Trityl-4-imidazolyl)-butansäure in 10 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Man läßt das Reaktionsgemisch langsam auf Raumtemperatur erwärmen und fügt 20 ml einer Ammoniumchloridlösung hinzu. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man 1-(p-N-tert-Butylaminocarbonylphenyl)-4-(1-trityl-4-imidazolyl)-1-butanon erhält.

b) Eine Lösung von 0,5 g 1-(p-N-tert-Butylaminocarbonylphenyl)-4-(1-trityl-4-imidazolyl)-1-butanon in 20 ml Thionylchlorid wird 3 h unter Rückfluß gekocht, dann in 100 ml Eiswasser gegossen. Die wäßrige Phase wird mit Ether ( $3 \times 20$  ml) extrahiert, auf pH = 10 eingestellt und mit Methylenchlorid erneut extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und eingedampft, wobei man 1-(p-Cyanphenyl)-4-(4-imidazolyl)-1-butanon erhält.

**Beispiel 40:** Racemisches 5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin-Hydrochlorid wird in 20 mg-Portionen auf einer  $4,6 \times 250$  mm Säule, die mit  $\beta$ -Cyclodextrin-gebundenem Kieselgel beschickt ist, chromatographiert, wobei ein 7:3 Wasser:Methanol-Gemisch als Elutionsmittel bei einer Tropfgeschwindigkeit von 0,8 ml/min verwendet wird. Getrennt werden die Fraktionen unter Vakuum eingedampft, wobei man (-)-5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin,  $[\alpha]_D^{25} = -89,2^{\circ}\text{C}$ , und

(+)-5-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin,  $[\alpha]_D^{25} = +85,02^{\circ}\text{C}$ , erhält. Beide Verbindungen werden separat in Aceton gelöst und jeweils mit 1 molaren Äquivalent etherischem Chlorwasserstoff behandelt, wobei man die entsprechenden Hydrochloride vom Smp.  $82-83^{\circ}\text{C}$  (amorph) bzw. Smp.  $218-220^{\circ}\text{C}$  erhält.

**Beispiel 41:** In analoger Weise wie in den vorhergehenden Beispielen beschrieben können auch die folgenden Verbindungen hergestellt werden:

- 5-(m-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin,
- 5-(o-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin,
- 5H-5-(3-Cyanphenyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazol,
- 5H-5-(2-Cyanphenyl)-6,7-dihydropyrrolo[1,2-c]imidazol,
- 5-(m-Cyanphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin,
- 5-(o-Cyanphenyl)imidazo[1,5-a]pyridin,
- 6-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin,
- 8-(p-Cyanphenyl)-5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,5-a]pyridin.