



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 297 409 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 405/12
A 61 K 31/44
A 61 K 31/47
A 61 K 31/495

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

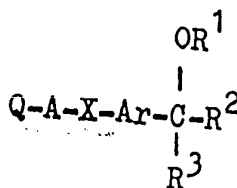
(21)	DD C 07 D / 338 111 6	(22)	23.02.90	(44)	09.01.92
(31)	89400560.2	(32)	28.02.89	(33)	EP
	89401493.5		31.05.89		

(71) siehe (73)
(72) Crawley, Graham Ch., GB; Edwards, Philip N., GB; Girodeau, Jean-Marc M. M., FR
(73) ICI Pharma of „Le Galien“, Cergy Cedex, FR; Imperial Chemical Industries PLC, London, GB
(74) Andrae, Flach, Haug, Kneissl, Patentanwälte, Balanstraße 55, W - 8000 München 90, DE

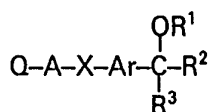
(54) Heterocyclische Verbindungen

(55) Heterocyclische Verbindungen; pharmazeutisch akzeptable Salze davon; Unterdrücker der Enzym-5-Lipoxygenase

(57) Die Erfindung betrifft eine heterozyklische Verbindung mit der Formel worin Q eine wahlweise substituierte, sechsgliedrige monozyklische oder zehngliedrige, bityklische, heterozyklische Komponente ist, welche ein oder zwei Stickstoffatome enthält; A gleich (1-6C-)Alkyl, (3-6C-)Alkenyl, (3-6C-)Alkynyl oder Zyklo-(3-6C-)alkyl ist; X ein Oxy-, Thio-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Iminoradikal ist; Ar Phenyl ist, das wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen kann, oder Ar eine wahlweise substituierte, sechsgliedrige Heterozyklenkomponente ist, die bis zu drei Stickstoffatome enthält; R¹ Wasserstoff, (1-6C-)Alkyl, (3-6C-)Alkenyl, (3-6C-)Alkynyl, Zyano-(1-4C-)alkyl oder (2-4C-)Alkanoyl oder wahlweise substituiertes Benzoyl ist und R² und R³ zusammen eine Gruppe bilden mit der Formel -A²-X²-A³-, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das A² und A³ gebunden sind, einen Ring mit 4 bis 7 Atomen definiert, worin A² und A³, die gleich oder verschieden sein können, jeweils (1-4C-)Alkyl sind und X² ein Oxy-, Thioradikal, Sulfinyl, Sulfonyl oder Iminoradikal ist; oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz. Die Verbindungen nach der Erfindung sind Unterdrücker der Enzym-5-Lipoxygenase. Formel I



I

Patentansprüche:**1. Heterozyklus mit der Formel I**

worin Q eine sechsgliedrige monozyklische oder zehngliedrige bityklische, heterozyklische Komponente mit einem oder zwei Stickstoffatomen ist, die wahlweise einen, zwei oder drei Substituenten tragen, die ausgewählt werden aus Halogeno-, Hydroxy-, Oxo-, Karboxy-, Zyano-, Aminoradikal, (1-4C-)Alkyl, (1-4C-)Alkoxyradikal, Fluoro-(1-4C-)Alkyl, (1-4C-)Alkylamino-, Di-[(1 bis 4C-)alkyl]aminoradikal, Hydroxy-(1-4C-)alkyl, Amino-(1-4C-)alkyl, (1-4C-)Alkyl-amino(1-4C-)alkyl, Di-[(1-4C-)alkyl]amino-(1-4C-)alkyl, Amino-(2-4C-)alkoxy, (1-4C-)Alkylamino-(2-4C-)alkoxy-, Di-[(1-4C-)alkyl]amino-(2-4C-)alkoxy- und Phenyl-(1-4C-)alkylradikal, und worin die Phenylgruppe in diesem Phenyl-(1-4C-)alkylsubstituenten wahlweise einen Substituenten tragen kann, der ausgewählt wird aus Halogenoradikal, (1-4C-)Alkyl und (1-4C-)Alkoxyradikal;

worin A (1-6C-)Alkylen, (3-6C-)Alkenylen, (3-6C-)Alkynylen oder Zyko(3-6C-)alkylen ist;

worin X ein Oxy, Thioradikal, Sulfinyl, Sulfonyl oder Iminoradikal ist;

worin Ar Phenylen ist, das einen oder zwei Substituenten wahlweise tragen kann, die ausgewählt werden aus Halogeno-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Zyano-, Ureidoradikal, Karbamoyl, (1-4C-)Alkyl, (3-6C-)Alkenyloxy-, (1-4C-)Alkoxy-, (1-4C-)Alkylthioradikal, (1-4C-)Alkylsulfinyl, (1-4C-)Alkylsulfonyl, (1-4C-)Alkylamino-, Di-[(1-4C-)alkyl]aminoradikal, Fluoro-(1-4C-)Alkyl, (1-4C-)Alkoxykarbonyl, N-[(1-4C-)Alkyl]karbamoyl, N,N-Di-[(1-4C-)alkyl]karbamoyl, (2-4C-)Alkanoylamino-, Zyano-2-(4C-)alkoxy-, Karbamoyl-(1-4C-)alkoxy-, Amino-(2-4C-)Alkoxy-, (1-4C-)Alkylamino(2-4C-)alkoxy-, Di-[(1-4C-)alkyl]amino-(2-4C-)alkoxy- und (1-4C-)Alkoxykarbonyl-(1-4C-)alkoxyradikal, oder

Ar eine sechsgliedrige Heterozyklenkomponente ist, die bis zu drei Stickstoffatome enthält, die wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen können, die ausgewählt werden aus Halogeno-, Hydroxy-, Amino-, Zyanoradikal, (1-4C-)Alkyl, (1-4C-)Alkoxy-, (1-4C-)Alkylamino- und Di-[(1-4C-)alkyl]aminoradikal;

worin R¹ Wasserstoff, (1-6C-)Alkyl, (3-6C-)Alkenyl, (3-6C-)Alkynyl, Zyano-(1-4C-)alkyl oder (2-4C-)Alkanoyl ist oder R¹ Benzoyl ist, das wahlweise einen Substituenten tragen kann, der aus Halogenoradikal, (1-4C-)Alkyl und (1-4C-)Alkoxyradikal ausgewählt wurde; und

worin R² und R³ zusammen eine Gruppe mit der Formel -A²-X²-A³- bilden, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches A² und A³ gebunden sind, einen Ring mit 4 bis 7 Ringatomen bilden, worin A² und A³, die gleich oder verschieden sein können, jeweils (1-4C-)Alkylen sind und X² Oxy-, Thioradikal, Sulfinyl, Sulfonyl oder Iminoradikal ist, und wobei dieser Ring einen oder zwei Substituenten tragen kann, die gleich oder verschieden sein können und ausgewählt werden aus Hydroxyradikal, (1-4C-)Alkyl, (1-4C-)Alkoxy-, (1-4C-)Alkylthio-Radikal, (1-4C-)Alkylsulfinyl und (1-4C-)Alkylsulfonyl, oder wobei dieser Ring einen (1-4C-)Alkylendioxy-substituenten tragen kann, oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz.

2. Heterozyklus mit der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Q Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl oder Chinoxalinyl ist, die wahlweise einen, zwei oder drei Substituenten tragen können, der ausgewählt wurde aus Fluoro-, Chloro-, Hydroxy-, Oxoradikal, Methyl, Ethyl, Propyl, Trifluoromethyl, 2-Fluoroethyl, 2-Dimethylaminoethyl und Benzyl;

daß A Methylen, 1-Propenylen oder 1-Propynylen ist;

daß X ein Oxy- oder Iminoradikal ist;

daß Ar 1,3-Phenylen oder 1,4-Phenylen ist, die wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen können, die ausgewählt werden aus Fluoro-, Chloro-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Ureidoradikal, Methyl, Methoxy-, Dimethylaminoradikal, Trifluoromethyl, Azetamido- und Zyanomethoxyradikal oder

Ar 3,5-Pyridylen oder 3,5-Pyridazinylen ist;

daß R¹ Methyl, Ethyl, Allyl oder 2-Propynyl ist und

- daß R^2 und R^3 zusammen eine Gruppe bilden mit der Formel $-A^2-X^2-A^3-$, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das A^2 und A^3 gebunden sind, einen Ring mit 5 bis 7 Ringatomen bildet, worin A^2 und A^3 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils Methylen, Ethylen oder Trimethylen sind und X^2 eine Oxygruppe ist und worin der Ring einen oder zwei Substituenten tragen kann, die aus Hydroxyradikal, Methyl, Ethyl und Methoxyradikal ausgewählt werden; oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz.
3. Heterozyklus mit der Formel I nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Q 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 3-Pyridazinyl, 2-Pyrimidinyl oder 2-Pyrazinyl ist, die wahlweise einen Substituenten tragen können, der ausgewählt wurde auch Chloro-, Hydroxy-, Zyanoradikal, Methoxyradikal, Methyl oder Trifluoromethyl, oder Q 2-Chinolyl, 3-Chinolyl, 6-Chinolyl, 7-Chinolyl, 3-Isochinolyl, 6-Isochinolyl, 7-Isochinolyl, 3-Zinnolyl, 2-Chinazolinyl, 6-Chinazolinyl, 2-Chinoxalinyll, 6-Chinoxalinyll, 6-Phthalazinyl, 1,7-Naphthyridin-3-yl, 1,7-Naphthyridin-6-yl, 1,8-Naphthyridin-3-yl oder 2,7-Naphthyridin-3-yl ist, die wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen können, die ausgewählt wurden aus Fluoro-, Chloro-, Hydroxy-, Oxo-, Zyanoradikal, Methyl, Methoxyradikal und Trifluoromethyl;
A Methylen, Ethylen, Trimethylen, 1-Propenyl, 2-Methyl-prop-1-enyl oder 1-Propynyl ist;
daß X ein Oxyradikal ist;
daß Ar 1,3-Phenyl oder 1,4-Phenyl ist, die wahlweise einen Substituenten tragen können, der ausgewählt wurde aus Fluoro-, Chloro-, Hydroxy-, Amino-, Nitroradikal, Methyl, Methoxy-, Methylthioradikal, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl, Methylamino-, Trimethylaminoradikal, Trifluoromethyl, Azetamido-, Zyanomethoxy und Karbamoylmethoxyradikal, oder Ar 2,4-, 2,5-, 3,5- oder 2,6-Pyridyl oder 4,6-Pyrimidinyl ist, die wahlweise einen Substituenten tragen können, der ausgewählt wurde aus Chlororadikal, Methoxyradikal und Methyl;
daß R^1 Methyl, Ethyl, Allyl oder 2-Propynyl ist und
daß R^2 und R^3 zusammen eine Gruppe bilden mit der Formel $-A^2-X^2-A^3-$, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das A^2 und A^3 gebunden sind, einen Ring mit 4 bis 7 Ringatomen bildet, worin A^2 und A^3 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils Methylen, Ethylen, Trimethylen oder Tetramethylen sind, und X^2 Oxy-, Thioradikal, Sulfinyl oder Sulfonyl ist, und dieser Ring einen Substituenten tragen kann, der aus Hydroxyradikal, Methyl, Methoxy-, Ethoxy-, Methylthioradikal, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl und Methylendioxyradikal ausgewählt wird, oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz.
4. Heterozyklus mit der Formel I nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Q 3-Chinolyl, 5-Chinolyl, 6-Chinolyl, 7-Chinolyl, 3-Isochinolyl, 2-Chinazolinyl, 6-Chinazolinyl oder 6-Chinoxalinyll ist, die wahlweise einen, zwei oder drei Substituenten tragen können, die ausgewählt werden aus Fluoro-, Hydroxy-, Oxoradikal, Methyl, Ethyl, 2-Fluoroethyl, 2-Dimethylaminoethyl und Benzyl;
daß A Methylen ist;
daß X ein Oxy- oder Iminoradikal ist;
daß Ar 1,3-Phenyl oder 1,4-Phenyl ist, die wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen können, die ausgewählt werden aus Fluoro-, Hydroxy-, Amino-, Ureido-, Methoxyradikal, Trifluoromethyl und Zyanomethoxyradikal oder
Ar 3,5-Pyridyl ist;
daß R^1 Methyl, Ethyl oder Allyl ist und
daß R^2 und R^3 zusammen eine Gruppe bilden mit der Formel $-A^2-X^2-A^3-$, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das A^2 und A^3 gebunden sind, einen Ring mit 5 oder 6 Ringatomen bildet, worin A^2 Ethylen ist, A^3 Methylen oder Ethylen ist und X^2 ein Oxyradikal ist, und dieser Ring einen oder zwei Substituenten tragen kann, die ausgewählt werden aus Hydroxyradikal, Methyl und Methoxyradikal, oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz.
5. Heterozyklus mit der Formel I nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Q 6-Chinolyl, 3-Isochinolyl, 2-Chinazolinyl, 6-Chinazolinyl, 6-Chinoxalinyll, 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-3-yl, 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-5-yl, 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-6-yl oder 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-7-yl ist, die wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen können, die aus Fluororadikal, Methyl, Ethyl, 2-Fluoroethyl, 2-Dimethylaminoethyl und Benzyl ausgewählt werden;
daß A Methylen ist;
daß X ein Oxyradikal ist;
daß Ar 1,3-Phenyl oder 1,4-Phenyl ist, die wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen können, die aus Fluoro-, Amino-, Ureido-, Methoxyradikal und Trifluoromethyl ausgewählt werden;
daß R^1 Methyl, Ethyl oder Allyl ist und

daß R^2 und R^3 zusammen eine Gruppe bilden mit der Formel $-A^2-X^2-A^3-$, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das A^2 und A^3 gebunden sind, einen Ring mit 5 oder 6 Ringatomen bildet, worin A^2 Ethylen ist, A^3 Methylene oder Ethylen ist und X^2 ein Oxyradikal ist, und dieser Ring einen oder zwei Substituenten tragen kann, die aus Hydroxyradikal, Methyl, Methoxyradikal ausgewählt werden, oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz.

6. Heterozyklus mit der Formel I nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß Q 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-3-yl oder 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-6-yl ist, die einen 1-Substituenten tragen, der aus Methyl, Ethyl, 2-Fluoroethyl und Benzyl ausgewählt wird;
daß A Methylene ist;
daß X ein Oxyradikal ist;
daß Ar 1,3-Phenylene ist, das wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen kann, die aus Fluoro-, Aminoradikal und Trifluoromethyl ausgewählt werden;
daß R^1 Methyl, Ethyl oder Allyl ist und
daß R^2 und R^3 zusammen eine Gruppe bilden mit der Formel $-A^2-X^2-A^3-$, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das A^2 und A^3 gebunden sind, einen Ring mit 5 oder 6 Ringatomen bildet, worin A^2 Ethylen ist, A^3 Methylene oder Ethylen ist und X^2 ein Oxyradikal ist, und dieser Ring einen Methylsubstituenten in Alpha-Position zu X^2 tragen kann, oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz.
7. Heterozyklus mit der Formel I nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß er aus der Gruppe ausgewählt wird, die besteht aus
4-Methoxy-4-[3-(3-(2-pyridyl)pro-2-yn-1-yloxy)phenyl]tetrahydropyran,
4-[5-Fluoro-3-(3-(2-pyridyl)pro-2-yn-1-yloxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
4-[5-Fluoro-3-(chinoxalin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
(2RS,4SR)-4-[5-Fluoro-3-(chinoxalin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran,
4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-3-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
4-[5-Fluoro-3-(6-chinolylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
4-[5-Fluoro-3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-yl-methoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
4-Allyloxy-4-[5-fluoro-3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]tetrahydropyran,
4-[5-Fluoro-3-(1,2-dihydro-1-(2-fluoroethyl)-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
4-[2,5-Difluoro-2-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)-5-trifluoromethylphenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
4-Allyloxy-4-[3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)-5-trifluoromethylphenyl]tetrahydropyran,
(2RS,4SR)-4-[5-Fluoro-3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran,
(2RS,4SR)-4-[5-Fluoro-3-(1,2-dihydro-1-ethyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran,
(2RS,4SR)-4-[5-Amino-3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran,
(2S,4R)-4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-yl-methoxy)phenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran,
(2S,4R)-4-[5-Fluoro-3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran und
(2RS,3SR)-3-[5-Fluoro-3-(1,2-Dihydro-1-ethyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-3-methoxy-2-methyltetrahydrofuran
oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz.
8. Verfahren für die Herstellung eines Heterozyklus mit der Formel I oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salzes nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß es besteht aus

der Alkylierung einer Verbindung mit der Formel II



bei Vorhandensein eines geeigneten Reagens mit einer Verbindung mit der Formel Q-A-Z, worin Z eine verschiebbare Gruppe ist, vorausgesetzt, daß bei Vorhandensein einer Amino-, Imino-, Alkylamino-, Hydroxy- oder Karboxygruppe in Q, Ar, R¹, R² oder R³ jede Amino-, Imino-, Alkylamino- oder Karboxygruppe durch eine herkömmliche Schutzgruppe geschützt wird und jede Hydroxygruppe durch eine herkömmliche Schutzgruppe geschützt sein kann oder als Alternative jede Hydroxygruppe nicht geschützt zu sein braucht;

worauf jede unerwünschte Schutzgruppe in Q, Ar, R¹, R² oder R³ auf herkömmliche Weise entfernt wird;

(b) durch Alkylierung einer Verbindung mit der Formel V bei Vorhandensein einer geeigneten Base



mit einer Verbindung mit der Formel R¹-Z, worin R¹ und Z die oben definierte Bedeutung haben, vorausgesetzt, daß bei Vorhandensein einer Amino-, Imino-, Alkylamino-, Hydroxy- oder Karboxygruppe in Q, X, Ar, R² oder R³ jede Amino-, Imino-, Alkylamino-, Hydroxy- oder Karboxygruppe durch eine herkömmliche Schutzgruppe geschützt wird; worauf jede unerwünschte Schutzgruppe in Q, X, Ar, R² oder R³ auf herkömmliche Weise entfernt wird;

(c) zur Herstellung der Verbindungen mit der Formel I, bei denen A eine (3-6C-)Alkynylengruppe ist, das Koppeln einer heterozyklischen Verbindung mit der Formel Q-Z, worin Q die oben definierte Bedeutung hat und Z eine Halogeno-Gruppe ist, bei Vorhandensein eines geeigneten metallorganischen Katalysators mit einer Ethynylverbindung mit der Formel VI



worin A¹ (1-4C-)Alkylen und X, Ar, R¹, R² und R³ die oben definierte Bedeutung haben;

(d) zur Herstellung der Verbindungen mit der Formel I, bei denen Ar einen Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylsubstituenten trägt, worin X eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ist, oder bei denen R² und R³ zusammen eine Gruppe mit der Formel -A²-X²-A³- bilden, die eine oder zwei Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppen trägt, und X² eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ist, die Oxydation einer Verbindung mit der Formel I, in welcher Ar einen Alkylthiosubstituenten trägt oder worin R² und R³ zusammen eine Gruppe mit der Formel -A²-X²-A³- bilden, die eine oder zwei Alkylthiogruppen trägt und worin X² eine Thiogruppe ist;

(e) zur Herstellung der Verbindungen mit der Formel I, bei denen Ar einen Alkanoylaminosubstituenten trägt, die Azylierung einer Verbindung mit der Formel I, worin Ar einen Aminosubstituenten trägt;

(f) zur Herstellung der Verbindungen mit der Formel I, bei denen R¹ ein Alkanoyl oder Benzoyl ist, das wahlweise einen Substituenten, wie er oben definiert wurde, trägt, die Azylierung einer Verbindung mit der Formel I, worin R¹ Wasserstoff ist;

(g) zur Herstellung der Verbindungen mit der Formel I, bei denen A ein Alkenylen ist oder R¹ Alkenyl ist, die Reduzierung der entsprechenden Verbindung, bei der A Alkynylen oder R¹ Alkynyl ist;

(h) zur Herstellung der Verbindungen mit der Formel I, bei denen Q einen Alkyl- oder substituierten Alkylsubstituenten an einem verfügbaren Stickstoffatom trägt, oder bei denen Ar einen Alkoxy-

oder substituierten Alkoxy substituenten trägt, die Alkylierung einer Verbindung mit der Formel I, worin Q ein Wasserstoffatom an diesem verfügbaren Stickstoffatom trägt oder worin Ar einen Hydroxysubstituenten trägt, oder

(i) zur Herstellung der Verbindungen mit der Formel I, bei denen Q oder Ar einen

Aminosubstituenten tragen, die Reduzierung einer Verbindung mit der Formel I, worin Q oder Ar einen Nitrosubstituenten tragen;

und daß ein pharmazeutisch akzeptables Salz einer neuartigen Verbindung mit der Formel I, wenn ein solches erforderlich ist, durch Reaktion dieser Verbindung mit einer geeigneten Säure oder Base unter Anwendung eines herkömmlichen Verfahrens gewonnen werden kann.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie aus einem Heterozyklus mit der Formel I oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 7 in Zuordnung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungs- oder Trägermittel besteht.
10. Verwendung eines Heterozyklus mit der Formel I oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salzes nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß er zur Herstellung eines neuen Medikaments zur Anwendung bei einer durch Leukotriene übertragenen Krankheit oder klinischen Zustands eingesetzt wird.

Hierzu 1 Seite Formel

Die Erfindung betrifft neuartige Heterozyklen und insbesondere neuartige Heterozyklen, die Unterdrücker des Enzyms 5-Lipoxygenase (nachstehend als 5-LO bezeichnet) sind. Die Erfindung betrifft auch Verfahren für die Herstellung dieser Heterozyklen und neuartige pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese Heterozyklen enthalten. In die Erfindung einbezogen ist auch die Anwendung dieser Heterozyklen bei der Behandlung verschiedener entzündlicher und/oder allergischer Erkrankungen, an denen die direkten oder indirekten Produkte der 5-LO-katalysierten Oxydation von Arachidonsäure beteiligt sind, und die Herstellung neuer Medikamente für diese Anwendung.

Wie oben angegeben, sind die nachstehend beschriebenen Heterozyklen Unterdrücker von 5-LO, einem Enzym, das bekanntermaßen an der Katalyse der Oxydation von Arachidonsäure beteiligt ist, was über einen Kaskadenprozeß zu physiologisch aktiven Leukotrienen, wie Leukotrien B₄ (LTB₄), und Peptid-Lipid-Leukotrienen, wie Leukotrien C₄ (LTC₄) und Leukotrien D₄ (LTD₄), und verschiedenen Stoffwechselprodukten führt.

Das biosynthetische Verhältnis und die physiologischen Eigenschaften der Leukotriene werden von G. W. Taylor und S. R. Clarke in *Trends In Pharmacological Sciences*, 1986, 7, 100-103, zusammengefaßt. Die Leukotriene und ihre Stoffwechselprodukte sind an der Produktion und Entwicklung verschiedener entzündlicher und allergischer Krankheiten, wie arthritische Krankheiten, Asthma, allergische Rhinitis, atopische Dermatitis, Psoriasis, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Störungen und entzündliche Darmkrankheiten, beteiligt. Außerdem sind die Leukotriene auf Grund ihrer Fähigkeit, Lymphozyt- und Leukozytfunktion zu modulieren, Mediatoren von entzündlichen Erkrankungen. Andere physiologisch aktive Stoffwechselprodukte von Arachidonsäure, wie Prostaglandine und Thromboxane, entstehen durch die Wirkung des Enzyms Zyklooxygenase auf Arachidonsäure.

Es wurde nun festgestellt, daß bestimmte Heterozyklen als Unterdrücker des Enzyms 5-LO und damit der Leukotrienbiosynthese sind. Folglich sind diese Verbindungen von Bedeutung als therapeutische Mittel bei der Behandlung von beispielsweise allergischen Zuständen, Psoriasis, Asthma, kardiovaskulären und zerebrovaskulären Störungen und/oder entzündlichen und arthritischen Erkrankungen, die ausschließlich oder teilweise durch ein oder mehrere Leukotriene vermittelt werden.

Nach der Erfindung wird ein Heterozyklus mit der Formel I (die unten aufgeführt wird) geschaffen, worin Q eine sechsgliedrige, monozyklische oder zehngliedrige, bityklische heterozyklische Komponente ist, die ein oder zwei Stickstoffatome enthält, die wahlweise einen, zwei oder drei Substituenten tragen können, die ausgewählt werden aus Halogeno-, Hydroxy-, Oxo-, Karboxy-, Zyano-, Amino-, (1-4C-)Alkyl-, (1-4C-)Alkoxyradikal, Fluoro-(1-4C-)Alkyl-, (1-4C-)Alkylamino-, Di-[(1-4C-)alkyl]aminoradikal, Hydroxy-(1-4C-)alkyl-, Amino-(1-4C-)alkyl-, (1-4C-)Alkylamino-(1-4C-)alkyl-, Di-[(1-4C-)alkyl]amino-(1-4C-)alkyl-, Amino-(2-4C-)alkoxy-, (1-4C-)Alkylamino-(2-4C-)alkoxy-, Di-[(1-4C-)alkyl]amino-(2-4C-)alkoxyradikal und Phenyl-(1-4C-)alkyl-, und worin die Phenylgruppe in dem Phenyl-(1-4C-)alkylsubstituenten wahlweise einen Substituenten tragen kann, der ausgewählt wird aus Halogenradikal, (1-4C-)Alkyl- und (1-4C-)Alkoxyradikal;

worin X ein Oxy-, Thio-, Sulfon-, Sulfon- oder Imino-radikal ist;

worin Ar Phenyl ist, das wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen kann, die ausgewählt werden aus Halogeno-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Zyano-, Ureido-, Karbamoyl-, (1-4C-)Alkyl-, (3-6C-)Alkenyloxy-, (1-4C-)Alkoxy-, (1-4C-)Alkylthio-, (1-4C-)Alkylsulfon-, (1-4C-)Alkylamino-, Di-[(1-4C-)alkyl]aminoradikal, Fluoro-(1-4C-)alkyl-, (1-4C-)Alkoxykarbonyl-, N-[(1-4C-)alkyl]karbamoyl-, N,N-Di-(1-4C-)alkylkarbamoyl-, (2-4C-)Alkanoylamino-, Zyano-(1-4C-)alkoxy-, Karbamoyl-(1-4C-)alkoxy-, Amino-(2-4C-)alkoxy-, (1-4C-)alkylamino-(2-4C-)alkoxy-, Di-[(1-4C-)alkyl]amino-(2-4C-)alkoxy- und (1-4C-)Alkoxykarbonyl-(1-4C-)alkoxyradikal, oder

Ar eine 6gliedrige Heterozyklenkomponente ist, die bis zu drei Stickstoffatome enthält, welche wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen kann, die ausgewählt werden aus Halogeno-, Hydroxy-, Amino-, Zyano-, (1-4C-)alkyl-, (1-4C-)Alkoxy-, (1-4C-)Alkylamino- und Di-[(1-4C-)alkyl]aminoradikal;

worin R¹ Wasserstoff-, (1-6C-)Alkyl-, (3-6C-)Alkenyl-, (3-6C-)Alkynyl-, Zyano-(1-4C-)alkyl- oder (2-4C-)Alkanoyl- ist oder R¹ Benzoyl- ist, das wahlweise einen Substituenten tragen kann, der ausgewählt wird aus Halogenradikal, (1-4C-)Alkyl- und (1-4C-)Alkoxyradikal, und

worin R^2 und R^3 zusammen eine Gruppe bilden mit der Formel $-A^2-X^2-A^3-$, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das A^2 und A^3 gebunden sind, einen Ring mit 4 bis 7 Ringatomen definiert, wobei A^2 und A^3 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils (1-4-C-)Alkyl sind, und X^2 ein Oxy-, Thioradikal, Sulfinyl, Sulfonyl oder Iminoradikal ist, und wobei der Ring einen oder zwei Substituenten tragen kann, die gleich oder verschieden sind und ausgewählt werden aus Hydroxyradikal, (1-4-C-)Alkyl, (1-4-C-)Alkoxy-, (1-4-C-)Alkylthioradikal, (1-4-C-)Alkylsulfinyl und (1-4-C-)Alkylsulfonyl, oder wobei der Ring einen (1-4-C-)Alkylendioxy substituenten tragen kann; oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz.

Nach einem weiteren Merkmal der Erfindung wird ein Heterozyklus mit der Formel I geschaffen, worin Q eine sechsgliedrige, monozyklische oder zehngliedrige, bityklische, heterozyklische Komponente mit einem oder zwei Stickstoffatomen ist, die wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen können, die ausgewählt werden aus Halogeno-, Hydroxy-, Oxo-, Karboxy-, Zyano-, Aminoradikal, (1-4-C-)Alkyl, (1-4-C-)Alkoxyradikal, Fluoro-(1-4-C-)alkyl, (1-4-C-)Alkylamino-, Di-[(1-4-C-)alkyl]aminoradikal, Hydroxy-(1-4-C-)alkyl, Amino-(1-4-C-)alkyl, (1-4-C-)Alkylamino-(1-4-C-)alkyl, Di-[(1-4-C-)alkyl]amino-(1-4-C-)alkyl, Amino-(2-4-C-)alkoxy-, (1-4-C-)Alkylamino-(2-4-C-)alkoxy- und Di-[(1-4-C-)alkyl]amino-(2-4-C-)alkoxyradikal ist; worin X ein Oxy-, Thioradikal, Sulfinyl, Sulfonyl oder Iminoradikal ist;

worin Ar Phenyl ist, das wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen kann, die ausgewählt werden aus Halogeno-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Zyanoradikal, Karbamoyl, (1-4-C-)Alkyl, (3-4-C-)Alkenyloxy-, (1-4-C-)Alkoxy-, (1-4-C-)Alkylthioradikal, (1-4-C-)Alkylsulfinyl, (1-4-C-)Alkylsulfonyl, (1-4-C-)Alkylamino-, Di-[(1-4-C-)alkyl]aminoradikal, Fluoro-(1-4-C-)alkyl, (1-4-C-)Alkoxykarbonyl, N-[(1-4-C-)Alkyl]karbamoyl, N,N-Di-[(1-4-C-)alkyl]karbamoyl, (2-4-C-)Alkanoylamino-, Zyano-(1-4-C-)alkoxy-, Karbamoyl-(1-4-C-)alkoxy-, Amino-(2-4-C-)alkoxy-, (1-4-C-)Alkylamino-(2-4-C-)alkoxy-, Di-[(1-4-C-)alkyl]amino-(2-4-C-)alkoxy- und (1-4-C-)Alkoxykarbonyl-(1-4-C-)alkoxyradikal; oder

Ar eine sechsgliedrige Heterozyklenkomponente ist, die bis zu drei Stickstoffatome tragen, die wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen, die ausgewählt werden aus Halogeno-, Hydroxy-, Amino-, Zyanoradikal, (1-4-C-)Alkyl, (1-4-C-)Alkoxy-, (1-4-C-)Alkylamino- und Di-[(1-4-C-)alkyl]aminoradikal;

worin R^1 Wasserstoff, (1-6-C-)Alkyl, (3-6-C-)Alkenyl, (3-6-C-)Alkynyl, Zyano-(1-4-C-)Alkyl oder (2-4-C-)alkanoyl ist oder R^1 Benzoyl ist, das wahlweise einen Substituenten tragen kann, der ausgewählt wird aus Halogenoradikal, (1-4-C-)Alkyl und (1-4-C-)Alkoxyradikal, und

worin R^2 und R^3 zusammen eine Gruppe bilden mit der Formel $-A^2-X^2-A^3-$, welche zusammen mit dem Kohlenstoffatom, das A^2 und A^3 zur Bindung dient, einen Ring mit 4 bis 7 Ringatomen definiert, wobei A^2 und A^3 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils (1-4-C-)Alkyl sind und X^2 ein Oxy-, Thioradikal, Sulfinyl, Sulfonyl oder Iminoradikal ist, und wobei der Ring einen oder zwei Substituenten tragen kann, die gleich oder verschieden sein können und die ausgewählt werden aus Hydroxyradikal, (1-4-C-)Alkyl, (1-4-C-)Alkoxy-, (1-4-C-)Alkylthioradikal, (1-4-C-)Alkylsulfinyl und (1-4-C-)Alkylsulfonyl, oder wobei der Ring einen (1-4-C-)Alkylendioxy substituenten tragen kann; oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz.

Die chemischen Formeln, auf die hier durch römische Zahlen Bezug genommen wird, werden der Einfachheit halber anschließend auf einem gesonderten Blatt gegeben.

In dieser Patentbeschreibung schließt der Artbegriff „Alkyl“ sowohl geradkettige als auch verzweigte Alkylgruppen ein. Die Bezugnahme auf einzelne Alkylgruppen aber, beispielsweise „Propyl“, bezieht sich jeweils nur auf die geradkettige Version, während die Bezugnahme auf einzelne Alkylgruppen mit verzweigter Kette, wie „Isopropyl“, sich nur auf die verzweigte Version bezieht. Eine analoge Übereinkunft gilt für andere Artbegriffe.

Es ist davon auszugehen, daß die Erfindung, sofern bestimmte der Verbindungen mit der oben definierten Formel I auf Grund der Tatsache, daß ein oder mehrere Substituenten ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthalten, in optisch aktiver oder racemischer Form existieren, in ihre Definition des aktiven Bestandteils jede dieser optisch aktiven oder racemischen Formen einschließt, welche die Eigenschaft der Unterbindung von 5-LO haben. Die Synthese der optisch aktiven Formen kann nach allgemein bekannten Methoden der organischen Chemie erfolgen, beispielsweise die Synthese aus optisch aktiven Ausgangsmaterialien oder die Auflösung einer racemischen Form. Ebenso können die unterdrückenden Eigenschaften gegenüber 5-LO unter Anwendung von Standard-Labormethoden, wie sie nachstehend genannt werden, bewertet werden. Es ist außerdem davon auszugehen, daß die Erfindung, sofern bestimmte der Verbindungen mit der oben definierten Formel I das Phänomen des Tautomerismus aufweisen, beispielsweise eine Verbindung mit der Formel I, worin; einen Oxo- oder Hydroxysubstituenten trägt, und jede der hier gegebenen Formeldarstellungen nur eine der möglichen tautomeren Formen zeigen kann, in ihrer Definition jede tautomere Form einer Verbindung mit der Formel I einschließt, welche die Eigenschaft besitzt, 5-LO zu unterbinden, und nicht ausschließlich auf eine der tautomeren Formen beschränkt ist, die innerhalb der Formeldarstellungen benutzt wird.

Zu den geeigneten Werten für die oben genannten Artbegriffe gehören die unten genannten.

Ein geeigneter Wert für Q, wenn dieses eine sechsgliedrige, monozyklische oder zehngliedrige, bityklische, heterozyklische Komponente mit einem oder zwei Stickstoffatomen ist, ist beispielsweise Pyridyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Zinnolyl, Chinazolyl, Chinoxalyl, Phthalazinyl oder Naphthyridinyl oder deren hydriertes Derivat, wie beispielsweise 1,2-Dihydropyridyl oder 1,2-Dihydrochinolyl. Die heterozyklische Komponente kann durch jedes verfügbare Stickstoffatom angefügt werden, und sie kann an jeder verfügbaren Position, einschließlich jedem verfügbaren Stickstoffatom, einen Substituenten tragen.

Wenn Q eine zehngliedrige, bityklische heterozyklische Komponente mit einem oder zwei Stickstoffatomen ist, kann man erkennen, daß Q an A von jedem der beiden Ringe der bityklischen heterozyklischen Komponente gebunden werden kann. Zweckmäßigerweise ist Q beispielsweise 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 3-Pyridazinyl, 4-Pyridazinyl, 2-Pyrimidinyl, 4-Pyrimidinyl, 5-Pyrimidinyl, 2-Pyrazinyl, 2-Chinolyl, 3-Chinolyl, 5-Chinolyl, 6-Chinolyl, 7-Chinolyl, 1-Isochinolyl, 3-Isochinolyl, 6-Isochinolyl, 7-Isochinolyl, 3-Zinnolyl, 6-Zinnolyl, 7-Zinnolyl, 2-Chinazolyl, 4-Chinazolyl, 6-Chinazolyl, 7-Chinazolyl, 2-Chinoxalyl, 5-Chinoxalyl, 6-Chinoxalyl, 1-Phthalazinyl, 6-Phthalazinyl, 1,5-Naphthyridin-2-yl, 1,5-Naphthyridin-3-yl, 1,6-Naphthyridin-3-yl, 1,6-Naphthyridin-7-yl, 1,7-Naphthyridin-3-yl, 1,7-Naphthyridin-6-yl, 1,8-Naphthyridin-3-yl, 2,6-Naphthyridin-6-yl oder 2,7-Naphthyridin-3-yl.

Ein geeigneter Wert für einen Halogenosubstituenten, der an Q, Ar oder R^1 vorhanden sein kann, ist beispielsweise ein Fluoro-, Chloro-, Bromo- oder Jodosubstituent.

Ein geeigneter Wert für einen (1-4C-)Alkylsubstituenten, der an Q, Ar oder R¹ vorhanden sein kann, ist beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl oder *sec*-Butyl.

Ein geeigneter Wert für einen (1-4C-)Alkoxysubstituenten, der an Q, Ar oder R¹ vorhanden sein kann, ist beispielsweise ein Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- oder Butoxysubstituent.

Ein geeigneter Wert für einen Fluoro-(1-4C-)Alkylsubstituenten, der an Q oder Ar vorhanden sein kann, ist beispielsweise Fluoromethyl, Difluoromethyl, Trifluoromethyl, 2-Fluoroethyl, 2,2,2-Trifluoroethyl oder Pentafluoroethyl.

Ein geeigneter Wert für A, wenn dieses (1-6C-)Alkyl ist, ist beispielsweise Methylen, Ethylen, Ethyliden, Trimethylen, Propyliden, Tetramethylen oder Pentamethylen; wenn dieses (3-6C-)Alkenyl ist, beispielsweise 1-Propenyl, 2-Methylprop-1-enyl, 3-Methylprop-1-enyl, 1-Butenyl oder 2-Butenyl; und wenn dieses (3-6V-)Alkynyl ist, beispielsweise 1-Propynyl, 3-Methylprop-1-ynyl, 1-Butynyl oder 2-Butynyl.

Ein geeigneter Wert für A, wenn dieses Zyko-(3-6C-)Alkyl ist, ist beispielsweise Cyclopropyliden, 1,2-Zyklopropyl, Cyclopentyliden, 1,2-Zyklopentyl, Cyclohexyliden oder 1,4-Zyklohexyl.

Ein geeigneter Wert für Ar, wenn dieses Phenyl ist, ist beispielsweise 1,3-Phenyl oder 1,4-Phenyl.

Ein geeigneter Wert für Ar, wenn dieses eine sechsgliedrige Heterozyklenkomponente mit bis zu drei Stickstoffatomen ist, ist beispielsweise Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl oder 1,3,5-Triazinyl. Zweckmäßigerweise ist Ar, wenn es eine sechsgliedrige Heterozyklenkomponente mit bis zu drei Stickstoffatomen ist, beispielsweise 2,4-, 2,5-, 3,5- oder 2,6-Pyridyl, 2,4-, 2,5- oder 4,6-Pyrimidinyl, 3,5- oder 3,6-Pyridazinyl oder 2,5- oder 2,6-Pyrazinyl.

Zu den geeigneten Werten für Substituenten, die an Q oder Ar vorhanden sein können, gehören beispielsweise:

für (1-4C-)Alkylamino-:	Methylamino-, Ethylamino-, Propylamino- und Butylaminoradikal;
für Di-[(1-4C-)alkyl]amino-:	Dimethylamino-, Diethylamino- und Dipropylaminoradikal;
für Amino-(2-4C-)alkoxy-:	2-Aminoethoxy-, 3-Aminopropoxy- und 4-Aminobutoxyradikal;
für (1-4C-)alkylamino-(2-4C-)alkoxy-:	2-Methylaminoethoxy-, 3-Methylaminopropoxy- und 2-Ethylaminoethoxyradikal;
für Di-[(1-4C-)alkyl]amino-(2-4C-)alkoxy-:	2-Dimethylaminoethoxy-, 3-Dimethylaminopropoxy- und 2-Diethylaminoethoxyradikal.

Zu den geeigneten Werten für Substituenten, die an Q vorhanden sein können, gehören beispielsweise:

für Hydroxy-(1-4C-)alkyl:	Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Hydroxypropyl und 3-Hydroxypropyl;
für Amino-(1-4C-)alkyl:	Aminomethyl, 1-Aminoethyl, 2-Aminoethyl, 2-Aminopropyl und 3-Aminopropyl;
für (1-4C-)Alkylamino-(1-4C-)alkyl:	Methylaminomethyl, 2-Methylaminoethyl, 3-Methylaminopropyl, Ethylaminoethyl und 2-Ethylaminoethyl;
für Di-[(1-4C-)alkyl]amino-(1-4C-)alkyl:	Dimethylaminomethyl, 2-Dimethylaminoethyl, 3-Dimethylaminopropyl, Diethylaminomethyl und 2-diethylaminoethyl;
für Phenyl-(1-4C-)alkyl:	Benzyl, Phenethyl und 3-Phenylpropyl.

Zu den geeigneten Werten für Substituenten, die an Ar vorhanden sein können, gehören beispielsweise:

für (3-4C-)Alkenyloxy-:	Allyloxy-, Methylallyloxy-, But-2-enyloxy- und But-3-enyloxyradikal;
für (1-4C-)Alkylthio-:	Methylthio-, Ethylthio-, Propylthio-, Isopropylthio- und Butylthioradikal;
für (1-4C-)Alkylsulfinyl:	Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Propylsulfinyl, Isopropylsulfinyl und Butylsulfinyl;
für (1-4C-)Alkylsulfonyl:	Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl und Butylsulfonyl;
für (1-4C-)Alkoxykarbonyl:	Methoxykarbonyl, Ethoxykarbonyl und <i>tert</i> -Butoxykarbonyl;
für N-[(1-4C-)Alkyl]karbamoyl:	N-Methylkarbamoyl, N-Ethylkarbamoyl und N-Propylkarbamoyl;
für N,N-Di-[(1-4C-)alkyl]karbamoyl:	N,N-Dimethylkarbamoyl und N,N-Diethylkarbamoyl;
für (2-4C-)Alkanoylamino-:	Azetamido-, Proionamido- und Butyramidoradikal;
für Zyano-(1-4C-)alkoxy-:	Zyanomethoxy-, 2-Zyanoethoxy- und 3-Zyanopropoxyradikal;
für Karbamoyl-(1-4C-)alkoxy-:	Karbamoylmethoxy-, 2-Karbamoylethoxy- und 3-Karbamoylpropoxyradikal;
für (1-4C-)Alkoxykarbonyl-(1-4C-)alkoxy-:	Methoxykarbonylmethoxy-, 2-Methoxykarbonylethoxy-, Ethoxykarbonylmethoxy- und 2-Ethoxykarbonylethoxyradikal.

Ein geeigneter Wert für R¹, wenn dieses (1-6C-)Alkyl ist, ist beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl oder Hexyl.

Ein geeigneter Wert für R¹, wenn dieses (3-6C-)Alkenyl ist, ist beispielsweise Allyl, 2-Butenyl oder 3-Butenyl, und wenn dieses (3-6C-)Alkynyl ist, beispielsweise 2-Propynyl oder 2-Butynyl.

Ein geeigneter Wert für R¹, wenn dieses (2-4C-)Alkanoyl ist, ist beispielsweise Azetyl, Propionyl oder Butyryl.

Ein geeigneter Wert für R¹, wenn dieses Zyano-(1-4C-)alkyl ist, ist beispielsweise Zyanomethyl, 2-Zyanoethyl oder 3-Zyanopropyl.

Wenn R² und R³ zusammen eine Gruppe mit der Formel -A²-X²-A³- bilden, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches A² und A³ gebunden sind, einen Ring mit 4 bis 7 Ringatomen definiert, dann ist ein geeigneter Wert für A² oder A³, die gleich oder verschieden sein können, wenn jedes (1-4C-)Alkyl ist, beispielsweise Methylen, Ethylen, Trimethylen oder Tetramethylen.

Zu den geeigneten Werten für einen oder zwei der Substituenten, die an diesem vier- bis siebengliedrigen Ring vorhanden sein können, gehören beispielsweise:

für (1-4C-)Alkyl:	Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl und Butyl;
für (1-4C-)Alkoxy-:	Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und Butoxyradikal;
für (1-4C-)Alkylthio-:	Methylthio-, Ethylthio-, Propylthio-, Isopropylthio- und Butylthioradikal;
für (1-4C-)Alkylsulfinyl:	Methylsulfinyl, Ethylsulfinyl, Propylsulfinyl, Isopropylsulfinyl und Butylsulfinyl;
für (1-4C-)Alkylsulfonyl:	Methylsulfonyl, Ethylsulfonyl, Propylsulfonyl, Isopropylsulfonyl und Butylsulfonyl;
für (1-4C-)Alkylendioxy-:	Methyendioxy- und Ethyendioxyradikal.

Ein geeignetes, pharmazeutisch akzeptables Salz eines Heterozyklusses nach der Erfindung, das ausreichend basisch ist, ist ein Säurezusatzsalz mit beispielsweise einer anorganischen oder organischen Säure, beispielsweise Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Schwefel-, Phosphor-, Trifluoroessig-, Zitronen- oder Maleinsäure. Außerdem ist ein geeignetes, pharmazeutisch akzeptables Salz eines Heterozyklusses nach der Erfindung, das ausreichend sauer ist (beispielsweise ein Heterozyklus nach der Erfindung, der eine Karboxygruppe enthält), ein Alkalimetallsalz, beispielsweise ein Natrium- oder Kaliumsalz, ein Erdalkalimetallsalz, beispielsweise ein Calcium- oder Magnesiumsalz, ein Ammoniumsalz oder ein Salz mit einer organischen Base, das ein physiologisch akzeptables Kation aufweist, beispielsweise ein Salz mit Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Piperidin, Morpholin oder Tris-(2-hydroxyethyl)amin.

Besondere neuartige Verbindungen mit der Formel I sind nach der Erfindung Heterozyklen, bei denen

- (a) Q 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 3-Pyridazinyl, 2-Pyrimidinyl oder 2-Pyrazinyl ist, die wahlweise einen Substituenten tragen können, der ausgewählt wird aus Chloro-, Hydroxy-, Zyanoradikal, Methyl, Methoxyradikal und Trifluoromethyl, und A, X, Ar, R¹, R² und R³ eine der oben definierten Bedeutungen haben;
- (b) Q 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidinyl oder 2-Pyrazinyl ist; A 1-Propenyl oder 1-Propynyl ist und X ein Oxoradikal ist und Ar, R¹, R² und R³ eine der oben definierten Bedeutungen haben;
- (c) Q 2-Chinolyl, 3-Chinolyl, 6-Chinolyl, 7-Chinolyl, 3-Isochinolyl, 6-Isochinolyl, 7-Isochinolyl, 3-Zinnolyl, 2-Chinzolyl, 6-Chinazolyl, 2-Chinoxalyl, 6-Chinoxalyl, 6-Phthalazinyl, 1,7-Naphthyridin-3-yl, 1,7-Naphthyridin-6-yl, 1,8-Naphthyridin-3-yl oder 2,7-Naphthyridin-3-yl ist, die wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen können, die ausgewählt werden aus Fluoro-, Chloro-, Hydroxy-, Oxo-, Zyanoradikal, Methyl, Methoxyradikal und Trifluoromethyl; und A, X, Ar, R¹, R² und R³ eine der oben definierten Bedeutungen haben;
- (d) Q 3-Chinolyl, 5-Chinolyl, 6-Chinolyl, 7-Chinolyl, 1-Isochinolyl, 3-Isochinolyl, 2-Chinazolyl, 6-Chinazolyl oder 6-Chinoxalyl ist, die wahlweise einen, zwei oder drei Substituenten tragen können, die ausgewählt werden aus Fluoro-, Chloro-, Hydroxy-, Oxoradikal, Methyl, Ethyl, Propyl, Trifluoromethyl, 2-Fluoroethyl, 2-Dimethylaminoethyl und Benzyl; und A, X, Ar, R¹, R² und R³ eine der oben definierten Bedeutungen haben;
- (3) Q 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-3-yl, 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-6-yl, 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-7-yl, 3,4-Dihydro-4-oxochinolin-6-yl, 1,2-Dihydro-2-oxo-1,7-naphthyridin-3-yl oder 1,2-Dihydro-2-oxo-1,8-naphthyridin-3-yl ist, die wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen können, die ausgewählt werden aus Fluoro-, Chloro-, Zyanoradikal, Methyl, Methoxyradikal und Trifluoromethyl; und A, X, Ar, R¹, R² und R³ eine der oben definierten Bedeutungen haben;
- (f) Q 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-3-yl, 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-5-yl, 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-6-yl oder 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-7-yl ist, die wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen können, die ausgewählt werden aus Fluoro-, Chlororadikal, Methyl, Ethyl, Propyl, Trifluoromethyl, 2-Fluoroethyl, 2-Dimethylaminoethyl und Benzyl; und A, X, Ar, R¹, R² und R³ eine der oben definierten Bedeutungen haben;
- (g) Q 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-3-yl, 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-5-yl, 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-6-yl oder 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-7-yl ist, die einen 1-Substituenten tragen, der ausgewählt wird aus Methyl, Ethyl, Propyl, 2-Fluoroethyl, 2-Dimethylaminoethyl und Benzyl, und die wahlweise einen Substituenten tragen können, der ausgewählt wird aus Fluoro-, Chlororadikal und Trifluoromethyl; und A, X, Ar, R¹, R² und R³ eine der oben definierten Bedeutungen haben;
- (h) A Methylen, Ethylen, Trimethylen, 1-Propenyl, 2-Methylprop-1-enyl oder 1-Propynyl ist und Q, X, Ar, R¹, R² und R³ eine der oben definierten Bedeutungen haben;
- (i) A Methylen, 1-Propenyl oder 1-Propynyl ist und Q, X, Ar, R¹, R² und R³ eine der oben definierten Bedeutungen haben;
- (j) X ein Oxoradikal ist und Q, A, Ar, R¹, R² und R³ eine der oben definierten Bedeutungen haben;
- (k) X ein Oxo- oder Iminoradikal ist und Q, A, Ar, R¹, R² und R³ eine der oben definierten Bedeutungen haben;
- (l) Ar 1,3-Phenyl oder 1,4-Phenyl ist, die wahlweise einen Substituenten tragen können, der ausgewählt wird aus Fluoro-, Chloro-, Hydroxy-, Amino-, Nitroradikal, Methyl, Methoxy-, Methylthioradikal, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl, Methylamino-, Dimethylaminoradikal, Trifluoromethyl, Azetamido-, Zyanomethoxy- und KARBAMOYLmethoxyradikal; und Q, A, X, R¹, R² und R³ eine der oben definierten Bedeutungen haben;
- (m) Ar 1,3-Phenyl oder 1,4-Phenyl ist, die wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen können, die ausgewählt werden aus Fluoro-, Chloro-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Ureidoradikal, Methyl, Methoxy-, Dimethylaminoradikal, Trifluoromethyl, Azetamido- und Zyanomethoxyradikal, und Q, A, X, R¹, R² und R³ eine der oben definierten Bedeutungen haben;
- (n) Ar 2,4-, 2,5-, 3,5- oder 2,6-Pyridyl oder 4,6-Pyrimidinyl ist, die wahlweise einen Substituenten tragen können, der ausgewählt wird aus Chlororadikal, Methyl und Methoxyradikal, und Q, A, X, R¹, R² und R³ eine der oben definierten Bedeutungen haben;
- (o) Ar 3,4-Pyridyl oder 3,5-Pyridazinyl ist und Q, A, X, R¹, R² und R³ die oben definierte Bedeutung haben;
- (p) R¹ Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Allyl, 2-Propynyl oder Zyanomethyl ist und Q, A, X, Ar, R² und R³ eine der oben definierten Bedeutungen haben;
- (q) R¹ Methyl, Ethyl, Allyl oder 2-Propynyl ist und Q, A, X, Ar, R² und R³ eine der oben definierten Bedeutungen haben;
- (r) R² und R³ zusammen eine Gruppe bilden mit der Formel -A²-X²-A³-, welche zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das A² und A³ gebunden sind, einen Ring mit 4 bis 7 Ringatomen definieren, worin A² und A³, die gleich oder verschieden sein können, jeweils Methylen, Ethylen, Trimethylen oder Tetramethylen sind und X² Oxy-, Thioradikal, Sulfinyl oder Sulfonyl ist, und wobei der Ring einen Substituenten tragen kann, der ausgewählt wird aus Hydroxyradikal, Methyl, Methoxy-, Ethoxy-, Methylthioradikal, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl und Methyendioxyradikal, und Q, A, X, Ar und R¹ eine der oben definierten Bedeutungen haben; oder

(s) R^2 und R^3 zusammen eine Gruppe bilden mit der Formel $-A^2-X^2-A^3-$, welche zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das A^2 und A^3 gebunden sind, einen Ring mit 4 bis 7 Ringatomen definieren, worin A^2 und A^3 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils Methylen, Ethylen oder Trimethylen sind und X^2 ein Oxyradikal ist, und wo der Ring einen oder zwei Substituenten tragen kann, die ausgewählt werden aus Hydroxyradikal, Methyl, Ethyl und Methoxyradikal; und Q, A, X, Ar und R^1 eine der oben definierten Bedeutungen haben; oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz.

Eine besondere Verbindung nach der Erfindung besteht aus einem Heterozyklus mit der Formel I, worin Q Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolinyl oder Chinoxalinyll ist, die wahlweise einen, zwei oder drei Substituenten tragen können, die ausgewählt werden aus Fluoro-, Chloro-, Hydroxy-, Oxoradikal, Methyl, Ethyl, Propyl, Trifluoromethyl, 2-Fluoroethyl, 2-Dimethylaminoethyl und Benzyl;

worin A Methylen, 1-Propenyl oder 1-Propynyl ist;

worin X ein Oxy- oder Iminoradikal ist;

worin Ar 1,3-Phenyl oder 1,4-Phenyl ist, die wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen können, die ausgewählt werden aus Fluoro-, Chloro-, Hydroxy-, Amino-, Nitro-, Ureidoradikal, Methyl, Methoxy-, Dimethylaminoradikal, Trifluoromethyl, Azetamido- und Zyanomethoxyradikal, oder Ar 3,5-Pyridyl oder 3,5-Pyridazinyl ist;

worin R^1 Methyl, Ethyl, Allyl oder 2-Propynyl ist und worin R^2 und R^3 zusammen eine Gruppe bilden mit der Formel $-A^2-X^2-A^3-$, welche zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das A^2 und A^3 gebunden sind, einen Ring mit 5 bis 7 Ringatomen definiert, worin A^2 und A^3 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils Methylen, Ethylen oder Trimethylen sind und X^2 ein Oxyradikal ist, und wobei der Ring einen oder zwei Substituenten tragen kann, die ausgewählt werden aus Hydroxyradikal, Methyl, Ethyl und Methoxyradikal, oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz.

Eine weitere besondere Verbindung nach der Erfindung besteht aus einem Heterozyklus mit der Formel I, worin Q 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 3-Pyridazinyl, 2-Pyrimidinyl oder 2-Pyrazinyl ist, die wahlweise einen Substituenten tragen können, der ausgewählt wird aus Chloro-, Hydroxy-, Zyanoradikal, Methyl, Methoxyradikal und Trifluoromethyl, oder Q 2-Chinolyl, 3-Chinolyl, 6-Chinolyl, 7-Chinolyl, 3-Isochinolyl, 6-Isochinolyl, 7-Isochinolyl, 3-Zinnolyl, 2-Chinazolinyl, 6-Chinazolinyl, 2-Chinoxalinyll, 6-Chinoxalinyll, 6-Phthalazinyl, 1,7-Naphthyridin-3-yl, 1,7-Naphthyridin-6-yl, 1,8-Naphthyridin-3-yl oder 2,7-Naphthyridin-3-yl ist, das wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen kann, die ausgewählt werden aus Fluoro-, Chloro-, Hydroxy-, Oxo-, Zyanoradikal, Methoxyradikal, Methyl und Trifluoromethyl; A Methylen, Ethylen, Trimethylen, 1-Propenyl, 2-Methylprop-1-enyl oder 1-Propynyl ist;

X ein Oxyradikal ist;

Ar 1,3-Phenyl oder 1,4-Phenyl ist, die wahlweise einen Substituenten tragen können, der ausgewählt wird aus Fluoro-, Chloro-, Hydroxy-, Amino-, Nitroradikal, Methyl, Methoxy-, Methylthioradikal, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl, Methylamino-, Dimethylaminoradikal, Trifluoromethyl, Azetamido-, Zyanomethoxy- und Karbamoylmethoxyradikal, oder Ar 2,4-, 2,5-, 3,5- oder 2,6-Pyridyl oder 4,6-Pyrimidinyl ist, die wahlweise einen Substituenten tragen können, der ausgewählt wird aus Chlororadikal, Methyl und Methoxyradikal;

R^1 Methyl, Ethyl, Allyl oder 2-Propynyl ist und R^2 und R^3 zusammen eine Gruppe bilden mit der Formel $-A^2-X^2-A^3-$, die zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an welches A^2 und A^3 gebunden sind, einen Ring mit 4 bis 7 Ringatomen definiert, worin A^2 und A^3 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils Methylen, Ethylen, Trimethylen oder Tetramethylen sind und X^2 Oxy-, Thioradikal, Sulfinyl oder Sulfonyl ist, und wobei der Ring einen Substituenten tragen kann, der ausgewählt wird aus Hydroxyradikal, Methoxyradikal, Methyl, Ethoxy-, Methylthioradikal, Methylsulfinyl, Methylsulfonyl und Methylendioxyradikal, oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz.

Eine weitere besondere Verbindung nach der Erfindung besteht aus einem Heterozyklus mit der Formel I, worin Q 3-Chinolyl, 5-Chinolyl, 6-Chinolyl, 7-Chinolyl, 3-Isochinolyl, 2-Chinazolinyl, 6-Chinazolinyl oder 6-Chinoxalinyll ist, die wahlweise einen, zwei oder drei Substituenten tragen können, die ausgewählt werden aus Fluoro-, Hydroxy-, Oxoradikal, Methyl, Ethyl, 2-Fluoroethyl, 2-Dimethylaminoethyl und Benzyl;

worin A Methylen ist;

worin X ein Oxy- oder Iminoradikal ist;

worin Ar 1,3-Phenyl oder 1,4-Phenyl ist, die wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen können, die ausgewählt werden aus Fluoro-, Hydroxy-, Amino-, Ureido-, Methoxyradikal, Trifluoromethyl und Zyanomethoxyradikal, oder Ar 3,5-Pyridyl ist;

worin R^1 Methyl, Ethyl oder Allyl ist und

worin R^2 und R^3 zusammen eine Gruppe bilden mit der Formel $-A^2-X^2-A^3-$, welche zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das A^2 und A^3 gebunden sind, einen Ring mit 5 oder 6 Ringatomen definiert, wobei A^2 Ethylen ist, A^3 Methylen oder Ethylen ist und X^2 ein Oxyradikal ist, und wobei der Ring einen oder zwei Substituenten tragen kann, die ausgewählt werden aus Hydroxyradikal, Methyl und Methoxyradikal; oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz.

Eine bevorzugte Verbindung nach der Erfindung besteht aus einem Heterozyklus mit der Formel I, worin Q 6-Chinolyl, 3-Isochinolyl, 2-Chinazolinyl, 6-Chinazolinyl, 6-Chinoxalinyll, 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-3-yl, 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-5-yl, 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-6-yl oder 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-7-yl ist, das wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen kann, die ausgewählt werden aus Fluororadikal, Methyl, Ethyl, 2-Fluoroethyl, 2-Dimethylaminoethyl und Benzyl;

worin A Methylen ist;

worin X ein Oxyradikal ist;

worin Ar 1,3-Phenyl oder 1,4-Phenyl ist, das wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen kann, die ausgewählt werden aus Fluoro-, Amino-, Ureido-, Methoxyradikal und Trifluoromethyl;

worin R^1 Methyl, Ethyl oder Allyl ist und

worin R^2 und R^3 zusammen eine Gruppe bilden mit der Formel $-A^2-X^2-A^3-$, welche zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das A^2 und A^3 gebunden sind, einen Ring mit 5 oder 6 Ringatomen definiert, wobei A^2 Ethylen ist, A^3 Methylen oder Ethylen ist und X^2 ein Oxyradikal ist, und wobei der Ring einen oder zwei Substituenten tragen kann, die aus Hydroxyradikal, Methyl und Methoxyradikal ausgewählt werden; oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz.

Eine weitere bevorzugte Verbindung nach der Erfindung besteht aus einem Heterozyklus mit der Formel I, worin Q 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-3-yl oder 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-6-yl ist, das einen 1-Substituenten trägt, der aus Methyl, Ethyl, 2-Fluoroethyl und Benzyl ausgewählt wurde;

worin A Methylen ist;

worin X ein Oxyradikal ist;

worin Ar 1,3-Phenylen ist, das wahlweise einen oder zwei Substituenten tragen kann, die aus Fluoro-, Aminoradikal und Trifluoromethyl ausgewählt werden;

worin R¹ Methyl, Ethyl oder Allyl ist und

worin R² und R³ zusammen eine Gruppe mit der Formel $-A^2-X^2-A^3-$ bilden, welche zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das A² und A³ gebunden sind, einen Ring mit 5 oder 6 Ringatomen definieren, wobei A² Ethylen ist, A³ Methylen oder Ethylen ist und X² ein Oxyradikal ist, und wobei der Ring einen Methylsubstituenten in A²-Stellung zu X² tragen kann, oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz.

Besonders bevorzugte Verbindungen nach der Erfindung schließen beispielsweise die folgenden Heterozyklen mit der Formel I oder deren pharmazeutisch akzeptable Salze ein:

4-Methoxy-4-[3-(3-(2-pyridyl)prop-2-yl-1-yloxy)phenyl]tetrahydropyran,
 4-[5-Fluoro-3-(3-(2-pyridyl)prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
 4-[5-Fluoro-3-(chinoxalin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
 (2RS,4SR)-4-[5-Fluoro-3-(chinoxalin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran,
 4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-3-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
 4-[5-Fluoro-3-(6-chinolylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
 4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
 4-[5-Fluoro-3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
 4-Allyloxy-4-[5-Fluoro-3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
 4-[5-Fluoro-3-(1,2-dihydro-1-(2-fluoroethyl)-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
 4-[2,5-Difluoro-3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
 4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)-5-trifluoromethylphenyl]-4-methoxytetrahydropyran,
 4-Allyloxy-4-[3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)-5-trifluoromethylphenyl]tetrahydropyran,
 (2RS,4SR)-4-[5-Fluoro-3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran,
 (2RS,4SR)-4-[5-Fluoro-3-(1,2-dihydro-1-ethyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran,
 (2RS,4SR)-4-[5-Amino-3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran,
 (2S,4R)-4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran,
 (2S,4R)-4-[5-Fluoro-3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran und
 (2RS,3SR)-3-[5-Fluoro-3-(1,2-dihydro-1-ethyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-3-methoxy-2-methyltetrahydrofuran.

Eine Verbindung nach der Erfindung, die aus einem Heterozyklus mit der Formel I besteht oder aus deren pharmazeutisch akzeptables Salz, kann nach jedem Verfahren hergestellt werden, das für die Herstellung von strukturell verwandten Verbindungen bekannt ist. Diese Verfahren werden als weiteres Merkmal der Erfindung betrachtet und durch die folgenden repräsentativen Beispiele veranschaulicht, in denen Q, A, X, Ar, R¹, R² und R³, wenn nichts anderes angegeben wird, eine der oben definierten Bedeutungen haben.

(a) Bei Vorhandensein eines geeigneten Reagens' Alkylierung einer Verbindung mit der Formel II mit einer Verbindung mit der Formel Q-A-Z, worin Z eine verschiebbare Gruppe ist, vorausgesetzt, daß jede Amino-, Imino-, Alkylamino- oder Karboxygruppe, wenn eine Amino-, Imino-, Alkylamino-, Hydroxy- oder Karboxygruppe in Q, Ar, R¹, R² oder R³ vorhanden ist, durch eine herkömmliche Schutzgruppe geschützt wird und jede Hydroxygruppe durch eine herkömmliche Schutzgruppe geschützt wird oder als Alternative dazu eine vorhandene Hydroxygruppe nicht geschützt zu werden braucht, worauf jede unerwünschte Schutzgruppe in Q, Ar, R¹, R² oder R³ auf herkömmliche Weise entfernt wird.

Eine geeignete verschiebbare Gruppe Z ist beispielsweise eine Halogeno-, Sulfonyloxy- oder Hydroxygruppe, beispielsweise eine Chloro-, Bromo-, Jodo-, Methansulfonyloxy- oder Toluol-p-sulfonyloxygruppe.

Wenn Z eine Halogeno- oder Sulfonyloxygruppe ist, ist ein geeignetes Reagens für die Alkylierungsreaktion beispielsweise eine geeignete Base, beispielsweise ein Alkali- oder Erdalkalimetallkarbonat, -hydroxid oder -hydrid, beispielsweise Natriumkarbonat, Kaliumkarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydrid oder Kaliumhydrid. Die Alkylierungsreaktion wird vorzugsweise in einem geeigneten trägen Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel ausgeführt, beispielsweise N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylazetamid, Dimethylsulfoxid, Azeton, 1,2-Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran, und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise -10°C bis 150°C, vorzugsweise bei oder annähernd bei Umgebungstemperatur. Wenn Z eine Hydroxygruppe ist, ist ein geeignetes Reagens für die Alkylierungsreaktion beispielsweise das Reagens, das man bei der Reaktion einer Verbindung mit der Formel Q-A-OH mit einem Di-(1-4-C-Alkylazodikarboxylat bei Vorhandensein eines Triarylphosphins erhält, beispielsweise mit Diethylazodikarboxylat bei Vorhandensein von Triphenylphosphin. Die Alkylierungsreaktion wird vorzugsweise in einem geeigneten trägen Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel, beispielsweise Azeton, 1,2-Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran, und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10°C bis 30°C, zweckmäßigerweise bei oder annähernd bei Umgebungstemperatur, ausgeführt.

Eine geeignete Schutzgruppe für eine Amino-, Imino- oder Alkylaminogruppe ist beispielsweise eine Azygruppe, beispielsweise eine (1-4-C-Alkanoylgruppe (insbesondere Acetyl), eine (1-4-C-Alkoxykarbonylgruppe (insbesondere Methoxykarbonyl, Ethoxykarbonyl oder t-Butoxykarbonyl), eine Arylmethoxykarbonylgruppe (insbesondere Benzyloxykarbonyl), oder eine Aroylgruppe (insbesondere Benzoyl). Die Bedingungen für die Schutzaufhebung für die oben genannten Schutzgruppen variieren notwendigerweise mit der Wahl der Schutzgruppe. So kann beispielsweise eine Azygruppe, wie ein Alkanoyl, Alkoxykarbonyl oder eine Aroylgruppe, beispielsweise durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, beispielsweise Lithium- oder Natriumhydrid, entfernt werden. Als Alternative kann eine Azygruppe, wie eine t-Butoxykarbonylgruppe, beispielsweise durch Behandlung mit einer geeigneten Säure, wie Chlorwasserstoff, Sulfur- oder Phosphorsäure oder Trifluoressigsäure, entfernt werden, und eine Arylmethoxykarbonylgruppe, wie eine Benzyloxykarbonylgruppe, kann beispielsweise durch Hydrieren über einem Katalysator, wie Palladium auf Aktivkohle, entfernt werden.

Als Alternative dazu ist eine geeignete Schutzgruppe für eine Aminogruppe beispielsweise eine Benzylidengruppe, die durch die Reaktion der Aminogruppe und eines Benzaldehyds wie beispielsweise Benzaldehyd selbst, gebildet wird. Eine

Benzylidenschutzgruppe kann beispielsweise durch oxydative Hydrolyse bei Vorhandensein einer geeigneten Säure, wie Chlorwasserstoff, Schwefel- oder Phosphorsäure, entfernt werden. Ein geeignetes Oxydationsmittel ist beispielsweise ein Alkalimetall- oder Erdalkalimetallcyanat, wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumcyanat.

Eine geeignete Schutzgruppe für eine Karboxygruppe ist beispielsweise eine veresternde Gruppe, beispielsweise eine (1-4-C-)Alkylgruppe (insbesondere Methyl oder Ethyl) oder eine Arylmethylgruppe (insbesondere Benzyl). Die Bedingungen für die Schutzaufhebung für die oben genannten Schutzgruppen variieren notwendigerweise mit der Wahl der Schutzgruppe. So kann beispielsweise eine veresternde Gruppe, wie eine Alkyl- oder Arylmethylgruppe, beispielsweise entfernt werden durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, beispielsweise Lithium- oder Natriumhydroxid. Als Alternative dazu kann eine veresternde Gruppe, eine Arylmethylgruppe beispielsweise, entfernt werden durch beispielsweise Hydrieren über einem Katalysator, wie Palladium auf Aktivkohle.

Eine geeignete Schutzgruppe für eine Hydroxygruppe ist beispielsweise eine Azygruppe, beispielsweise eine (1-4-C-)Alkanoylgruppe (insbesondere Azetyl), eine Aroylgruppe (insbesondere Benzoyl) oder eine Arylmethylgruppe (insbesondere Benzyl). Die Bedingungen für die Schutzentfernung für die oben genannten Schutzgruppen variieren notwendigerweise mit der Wahl der Schutzgruppe. So kann beispielsweise eine Azygruppe, wie eine Alkanoyl- oder eine Aroylgruppe, beispielsweise durch Hydrolyse mit einer geeigneten Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, beispielsweise Lithium- oder Natriumhydroxid, entfernt werden. Als Alternative dazu kann eine Arylmethylgruppe, eine Benzylgruppe beispielsweise, entfernt werden durch beispielsweise die Hydrierung über einem Katalysator, wie Palladium auf Aktivkohle. Die Ausgangsmaterialien für die Formel II können nach Standardverfahren der organischen Chemie gewonnen werden. Die Herstellung solcher Ausgangsmaterialien wird im Rahmen der beigefügten, nichteinschränkenden Beispiele beschrieben, die ausschließlich zum Zweck der Veranschaulichung gegeben werden. Andere notwendige Ausgangsmaterialien können durch analoge Verfahren zu den beschriebenen oder durch deren Modifikation gewonnen werden, die durchaus im Bereich der normalen Fertigkeiten eines organischen Chemikers liegen. So können die Ausgangsmaterialien mit der Formel II beispielsweise gewonnen werden durch Aufhebung des Schutzes eines geschützten Heterozyklusses mit der Formel III, worin R^4 eine Schutzgruppe ist und X, Ar, R^1 , R^2 und R^3 die oben definierte Bedeutung haben.

Eine geeignete Schutzgruppe R^4 ist beispielsweise eine Arylmethylgruppe (insbesondere Benzyl), eine Tri-(1-4-C-)Alkylsilylgruppe (insbesondere Trimethylsilyl oder t-Butyldimethylsilyl), eine Aryldi-(1-4-C-)alkylsilylgruppe (insbesondere Dimethylphenylsilyl), eine (1-4-C-)Alkylgruppe (insbesondere Methyl), eine (1-4-C-)Alkoxy-methylgruppe (insbesondere Methoxymethyl) oder eine Tetrahydropyranylgruppe (insbesondere Tetrahydropyran-2-yl). Die Bedeutungen für die Schutzaufhebung für die oben genannten Schutzgruppen variieren notwendigerweise mit der Wahl der Schutzgruppe. So kann beispielsweise eine Arylmethylgruppe, wie eine Benzylgruppe, beispielsweise durch Hydrieren über einem Katalysator, wie Palladium auf Aktivkohle, entfernt werden. Alternativ kann eine Trialkylsilyl- oder eine Aryldialkylsilylgruppe, wie eine t-Butyldimethylsilyl- oder eine Dimethylphenylsilylgruppe, beispielsweise durch Behandlung mit einer geeigneten Säure, wie Chlorwasserstoff, Schwefel-, Phosphor- oder Trifluoressigsäure, oder mit einem Alkalimetall- oder Ammoniumfluorid, wie Natriumfluorid oder, vorzugsweise, Tetrabutylammoniumfluorid, entfernt werden. Alternativ kann eine Alkylgruppe beispielsweise durch Behandlung mit einem Alkalimetall(1-4-C-)alkylsulfid, wie Natriumthioethoxid, oder beispielsweise durch Behandlung mit einem Alkalimetalldiarylphosphid, wie Lithium-phenylphosphid, oder beispielsweise durch Behandlung mit einem Bor- oder Aluminiumtrihalid, wie Bortribromid, entfernt werden. Alternativ kann eine (1-4-C-)Alkoxy-methylgruppe oder eine Tetrahydropyranylgruppe beispielsweise durch Behandlung mit einer geeigneten Säure, wie Chlorwasserstoff oder Trifluoressigsäure, entfernt werden.

Die Schutzgruppe R^4 kann beispielsweise eine Tri-(1-4-C-)alkylsilylgruppe sein, die entfernt werden kann, während jede Schutzgruppe für eine Amino-, Imino-, Alkylamino-, Karboxy- oder Hydroxygruppe in Ar, R^1 , R^2 oder R^3 beibehalten wird. Das geschützte Ausgangsmaterial mit der Formel III kann durch Standardverfahren der organischen Chemie gewonnen werden, wie in den beigefügten, nichteinschränkenden Beispielen veranschaulicht wird. So kann beispielsweise das geschützte Ausgangsmaterial mit der Formel III, worin R^4 die oben definierte Bedeutung hat, gewonnen werden durch Alkylierung des tertiären Alkohols mit der Formel IV mit einem Alkylierungsmittel mit der Formel R^1-Z , worin Z eine andere verschiebbare Gruppe als eine Hydroxygruppe ist, wie sie oben definiert wurde, bei Vorhandensein einer geeigneten Base, wie diese oben definiert wurde, und unter der Voraussetzung, daß jede Amino-, Imino-, Alkylamino- oder Hydroxygruppe in Ar, R^2 oder R^3 durch eine herkömmliche Schutzgruppe geschützt wird.

Das tertiäre Alkoholausgangsmaterial mit der Formel IV kann durch Reaktion einer Verbindung mit der Formel $R^4-X-Ar-Z$, worin R^4 und Ar die oben definierte Bedeutung haben und Z eine Halogenogruppe ist, wie das oben definiert wurde, und vorausgesetzt, daß jede Amino-, Alkylamino- oder Hydroxygruppe in Ar durch eine herkömmliche Schutzgruppe geschützt ist, gewonnen werden mit einer metallorganischen Verbindung mit der Formel R^5-M , worin R^5 eine (1-6-C-)Alkylgruppe ist, wie Butyl, und M eine Metallgruppe ist, beispielsweise Lithium, um eine metallorganische Verbindung mit der Formel $R^4-X-Ar-M$ zu geben, oder mit einem Metall, wie Magnesium, um eine metallorganische Verbindung mit der Formel $R^4-X-Ar-M-Z$ zu geben; worauf jede dieser metallorganischen Verbindungen mit einem Keton mit der Formel R^2-CO-R^3 reagiert werden kann, worin R^2 und R^3 die oben definierte Bedeutung haben, und vorausgesetzt, daß jede Iminogruppe oder Hydroxygruppe in R^2 und R^3 durch eine herkömmliche Schutzgruppe geschützt wird.

(b) Bei Vorhandensein einer geeigneten Base, wie sie oben definiert wurde, Alkylierung einer Verbindung mit der Formel V mit einer Verbindung mit der Formel R^1-Z , worin R^1 und Z die oben definierte Bedeutung haben, vorausgesetzt, daß jede Amino-, Imino-, Alkylamino-, Hydroxy- oder Karboxygruppe, wenn eine Amino-, Imino-, Alkylamino-, Hydroxy- oder Karboxygruppe in Q, X, Ar, R^2 oder R^3 vorhanden ist, durch eine herkömmliche Schutzgruppe geschützt wird; worauf jede unerwünschte Schutzgruppe in Q, X, Ar, R^2 oder R^3 mit herkömmlichen Methoden entfernt wird. Die Ausgangsmaterialien mit der Formel V können nach Standardverfahren der organischen Chemie gewonnen werden. Die Herstellung von Beispielen für diese Ausgangsmaterialien wird in den beigefügten, nichteinschränkenden Beispielen gegeben, die nur der Veranschaulichung dienen. Andere notwendige Ausgangsmaterialien können durch analoge Verfahren zu den beschriebenen oder durch Modifikationen gewonnen werden, die im Bereich der normalen Fertigkeiten eines Organochemikers liegen. So kann das tertiäre Alkoholausgangsmaterial mit der Formel V beispielsweise gewonnen werden durch Alkylierung einer Verbindung mit der Formel $HX-Ar-Z$ bei Vorhandensein einer geeigneten Base, wobei Ar die oben definierte Bedeutung hat und Z eine Halogenogruppe ist, wie sie oben definiert wurde, mit einer Verbindung mit der Formel $Q-A-Z$, worin Q, A und Z die oben definierte Bedeutung haben, und vorausgesetzt, daß jede Amino-, Alkylamino-, Karboxy- oder Hydroxygruppe in Q oder Ar durch eine herkömmliche Schutzgruppe geschützt wird, um eine Verbindung mit der Formel $Q-A-X-Ar-Z$ zu ergeben.

Alternativ dazu kann die Verbindung mit der Formel $Q-A-X-Ar-Z$ beispielsweise bei Vorhandensein einer geeigneten Base gewonnen werden durch Alkylierung einer Verbindung mit der Formel $Q-A-XH$, worin Q , A und X die oben definierte Bedeutung haben, mit einer Verbindung mit der Formel $Z-Ar-Z$, worin Z und Ar die oben definierte Bedeutung haben. Das so gewonnene Produkt kann entweder mit einer metallorganischen Verbindung mit der Formel R^5-M , worin R^5 eine (1-6C-)Alkylgruppe, wie Butyl, ist und M eine Metallgruppe, beispielsweise Lithium ist, reagiert werden, um eine metallorganische Verbindung mit der Formel $Q-A-X-Ar-M$ zu ergeben, oder mit einem Metall wie Magnesium, um eine metallorganische Verbindung mit der Formel $Q-A-X-Ar-M-Z$ zu ergeben. Jede dieser metallorganischen Verbindungen kann mit einem Keton mit der Formel R^2-CO-R^3 reagiert werden, vorausgesetzt, daß jede Imino- oder Hydroxygruppe in X , R^2 oder R^3 durch eine herkömmliche Schutzgruppe geschützt wird, um das geforderte tertiäre Alkoholausgangsmaterial mit der Formel V zu ergeben.

(c) Zur Produktion der Verbindungen mit der Formel I , bei denen A eine (3-6C-)Alkynylengruppe ist, bei Vorhandensein eines geeigneten metallorganischen Katalysators die Kopplung einer heterozyklischen Verbindung mit der Formel $Q-Z$, worin Q die oben definierte Bedeutung hat und Z eine Halogenogruppe, wie Jodogruppe, ist, mit einer Ethynylverbindung mit der Formel VI , worin A^1 (1-4C-)Alkyl ist und X , Ar , R^1 , R^2 und R^3 die oben definierte Bedeutung haben. Ein geeigneter metallorganischer Katalysator ist beispielsweise jedes in Fachkreisen für eine solche Kopplungsreaktion bekannte Mittel. So wird beispielsweise ein geeignetes Mittel gebildet, wenn beispielsweise bis(Triphenylphosphin)palladiumchlorid oder tetrakis(Triphenylphosphin)palladium und ein Kupferchlorid, beispielsweise Kupfer(I)-jodid, gemischt werden. Die Kopplung wird generell in einem geeigneten, trägen Lösungs- oder Verdünnungsmittel, beispielsweise Azetonitril, 1,2-Dimethoxyethan, Toluol oder Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10 bis 80°C, zweckmäßigerweise bei oder annähernd bei 30°C, und bei Vorhandensein einer geeigneten Base, wie beispielsweise einem Tri-(1-4C-)alkylamin, wie Triethylamin, oder einem zyklischen Amin, wie Piperidin, ausgeführt. Die Ethynylverbindung mit der Formel VI , die als Ausgangsmaterial verwendet wird, kann beispielsweise bei Vorhandensein einer geeigneten Base gewonnen werden durch Alkylieren einer Verbindung mit der Formel II , worin X , Ar , R^1 , R^2 und R^3 die oben definierte Bedeutung haben, mit einem Alkylierungsmittel mit der Formel $H-C\equiv C-A^1-Z$, worin A^1 die oben definierte Bedeutung hat und Z eine Halogenogruppe ist, vorausgesetzt, daß jede Amino-, Alkylamino-, Karboxy- oder Hydroxygruppe in Ar , R^1 , R^2 oder R^3 durch eine herkömmliche Schutzgruppe geschützt wird.

(d) Für die Herstellung von solchen Verbindungen mit der Formel I , in denen Ar einen Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylsubstituenten trägt, in denen X eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ist oder in denen R^2 und R^3 zusammen eine Gruppe mit der Formel $-A^2-X^2-A^3-$ bilden, die eine oder zwei Alkylsulfinyl- oder Alkylsulfonylgruppen trägt und worin X^2 eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ist, die Oxydation einer Verbindung mit der Formel I , worin Ar einen Alkylthiosubstituenten trägt oder worin R^2 und R^3 zusammen eine Gruppe mit der Formel $-A^2-X^2-A^3-$ bilden, die eine oder zwei Alkylthiogruppen trägt und worin X^2 eine Thiogruppe ist. Ein geeignetes Oxydationsmittel ist beispielsweise jedes auf diesem Gebiet bekannte Mittel für die Oxydation einer Thiogruppe in Sulfinyl und/oder Sulfonyl, beispielsweise Wasserstoffperoxid, ein Perazid (wie 3-Chlorperoxybenzoesäure- oder Peroxyessigsäure), ein Alkalimetallperoxysulfat (wie Kaliumperoxymonosulfat), Chromtrioxid oder gasförmiger Sauerstoff bei Vorhandensein von Platin. Die Oxydation wird im allgemeinen unter möglichst milden Bedingungen und mit dem erforderlichen stöchiometrischen Betrag an Oxydationsmittel durchgeführt, um die Gefahr einer Überoxydation und der Beschädigung anderer funktioneller Gruppen zu verringern. Im allgemeinen wird die Reaktion in einem geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel, wie Methylenchlorid, Chloroform, Azeton, Tetrahydrofuran oder *t*-Butylmethylether, und bei einer Temperatur, die im Bereich von 15 bis 35°C, beispielsweise bei oder annähernd bei Umgebungstemperatur, liegt, ausgeführt. Wenn eine Verbindung, die eine Sulfinylgruppe trägt, gebraucht wird, kann auch mit einem schwächeren Oxydationsmittel, beispielsweise Natrium- oder Kaliummetaperiodat, zweckmäßigerweise in einem polaren Lösungsmittel, wie Essigsäure oder Ethanol, gearbeitet werden. Es ist offensichtlich, daß dann, wenn eine Verbindung mit der Formel I , die eine Sulfonylgruppe enthält gebraucht wird, diese durch Oxydation der entsprechenden Sulfinylverbindung sowie der entsprechenden Thioverbindung gewonnen werden kann.

(e) Bei der Herstellung von Verbindungen mit der Formel I , bei denen Ar einen Alkanoylaminosubstituenten trägt, Azylierung einer Verbindung mit der Formel I , worin Ar einen Aminosubstituenten trägt. Ein geeignetes Azylierungsmittel ist beispielsweise jedes Mittel, das in Fachkreisen für die Azylierung einer Aminogruppe in eine Azyllaminogruppe bekannt ist, beispielsweise ein Azyhalid, beispielsweise ein (2-6C-)Alkanoylchlorid oder -bromid, bei Vorhandensein einer geeigneten Base, eines Alkansäureanhydrids, beispielsweise eines (2-6C-)Alkansäureanhydrids, oder eines gemischten Alkansäureanhydrids, beispielsweise des gemischten Anhydrids, das durch die Reaktion einer Alkansäure und eines (1-4C-)Alkoxykarbonylhalids, beispielsweise eines (1-4C-)Alkoxykarbonylchlorids, bei Vorhandensein einer geeigneten Base gebildet wird. Im allgemeinen wird die Reaktion in einem geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel, wie Methylenchlorid, Azeton, Tetrahydrofuran oder *t*-Butylmethylether, und bei einer Temperatur, die im Bereich von 15 bis 35°C, beispielsweise bei oder annähernd bei Umwelttemperatur, liegt, ausgeführt. Wenn eine geeignete Base gebraucht wird, ist das beispielsweise Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, *N*-Methylmorpholin, ein Alkalimetallkarbonat, beispielsweise Kaliumkarbonat, oder ein Alkalimetallkarboxylat, beispielsweise Natriumazetat.

(f) Für die Herstellung der Verbindungen mit der Formel I , bei denen R^1 Alkanoyl oder Benzoyl ist, das wahlweise einen Substituenten, wie er oben definiert wurde, trägt, die Azylierung einer Verbindung mit der Formel I , worin R^1 Wasserstoff ist. Für die Herstellung der Verbindungen mit der Formel I , bei denen R^1 Alkanoyl ist, kann die Azylierungsreaktion beispielsweise unter Verwendung eines geeigneten Azylierungsmittels, wie es oben definiert wurde, ausgeführt werden. Für die Herstellung der Verbindungen mit der Formel I , bei denen R^1 Benzoyl, das wahlweise einen Substituenten trägt, ist, kann die Azylierung beispielsweise unter Verwendung eines Benzoylhalids, beispielsweise eines Benzoylchlorids oder -bromids, bei Vorhandensein einer geeigneten Base, wie sie oben definiert wurde, ausgeführt werden.

(g) Für die Herstellung der Verbindungen mit der Formel I , bei denen A Alkenyl oder R^1 Alkenyl ist, die Reduzierung der entsprechenden Verbindung, bei der A Alkynyl oder R^1 Alkynyl ist. Unter allgemeinen Bedingungen, die zum Standard auf diesem Gebiet gehören, wird die Reduzierung einer Alkynyl- oder Alkynylengruppe vorgenommen. So kann die Reduzierung beispielsweise durch Hydrieren einer Lösung der Alkynyl- oder Alkynylengruppe in einem trägen Lösungs- oder Verdünnungsmittel bei Vorhandensein eines geeigneten Metallkatalysators ausgeführt werden. Ein geeignetes träges Lösungsmittel ist beispielsweise ein Alkohol, beispielsweise Methanol oder Ethanol, oder ein Ether, beispielsweise Tetrahydrofuran oder *t*-Butylmethylether. Ein geeigneter Metallkatalysator ist beispielsweise Palladium oder Platin auf einer trägen Auflage, beispielsweise Aktivkohle oder Bariumsulfat. Vorzugsweise wird ein Katalysator von Palladium auf Bariumsulfat eingesetzt, um im wesentlichen eine Überoxydation der

Alkynyl- oder Alkynylengruppe zu einer Alkyl- bzw. Alkylengruppe zu verhindern. Die Reaktion wird im allgemeinen bei einer Temperatur von oder annähernd von Umgebungstemperatur ausgeführt, d. h., im Bereich von 15 bis 35°C. Als Alternative kann die Reduzierung durch Behandlung einer Lösung von dieser Alkynyl- oder Alkynylverbindungen in einem trägen Lösungs- oder Verdünnungsmittel mit einem geeigneten Gemisch, beispielsweise einem 1:1-Gemisch, eines metallorganischen Hydrids, beispielsweise eines Di-(1-6C-)Alkylaluminiumhydrids, wie Diisobutylaluminiumhydrid, und eines Alkylmetalls, beispielsweise eines (1-6C-)Alkylolithiums, wie Methylolithium, erfolgen. Ein geeignetes träge Lösungs- oder Verdünnungsmittel ist beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether oder t-Butylmethylether, und die Reaktion wird im allgemeinen bei einer Temperatur von beispielsweise -25°C bis Umgebungstemperatur (insbesondere -10 bis 10°C) ausgeführt.

(h) Für die Herstellung der Verbindungen mit der Formel I, bei denen Q einen Alkyl- oder substituierten Alkylsubstituenten an einem verfügbaren Stickstoffatom trägt oder bei denen Ar einen Alkoxy- oder substituierten Alkoxy-Substituenten trägt, die Alkylierung einer Verbindung mit der Formel I, bei der Q ein Wasserstoffatom an dem genannten verfügbaren Stickstoffatom trägt oder bei denen Ar einen Hydroxysubstituenten trägt.

Ein geeignetes Alkylierungsmittel ist jedes Mittel beispielsweise, das in Fachkreisen für die Alkylierung eines verfügbaren Stickstoffatoms oder von Hydroxy- zu Alkoxy- oder substituierten Alkoxygruppe, beispielsweise eines Alkyl- oder substituierten Alkylhalids, beispielsweise eines (1-6C-)Alkylchlorids, -bromids oder -jodids oder eines substituierten (1-4C-)Alkylchlorids, -bromids oder -jodids bekannt ist, bei Vorhandensein einer geeigneten Base. Eine geeignete Base für die Alkylierungsreaktion ist beispielsweise ein Alkali- oder Erdalkalimetallkarbonat, -hydroxid oder -hydrid, beispielsweise Natriumkarbonat, Kaliumkarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Kaliumhydrid. Die Alkylierungsreaktion wird vorzugsweise in einem geeigneten trägen Lösungs- oder Verdünnungsmittel, beispielsweise N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Azeton, 1,2-Dimethoxyethan oder Tetrahydrofuran, und bei einer Temperatur im Bereich von beispielsweise 10-150°C, zweckmäßigerweise bei oder annähernd bei Umgebungstemperatur ausgeführt.

(i) Für die Herstellung der Verbindungen mit der Formel I, bei denen Q oder Ar einen Aminosubstituenten tragen, die Reduzierung einer Verbindung mit der Formel I, bei der Q oder Ar einen Nitrosubstituenten tragen. Ein geeignetes Reduzierungsmittel ist beispielsweise jedes Mittel, das in Fachkreisen für die Reduzierung einer Nitrogruppe in eine Aminogruppe bekannt ist. So kann die Reduzierung beispielsweise ausgeführt werden durch Hydrierung einer Lösung der Nitroverbindung in einem trägen Lösungs- oder Verdünnungsmittel bei Vorhandensein eines geeigneten Metallkatalysators, beispielsweise von fein verteiltem Platinmetall (das *in situ* durch die Reduzierung von Platinoxid gewonnen wird). Ein geeignetes träge Lösungs- oder Verdünnungsmittel ist beispielsweise ein Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol oder Isopropanol, oder ein Ether, beispielsweise Tetrahydrofuran.

Ein weiteres geeignetes Reduzierungsmittel ist beispielsweise ein aktiviertes Metall, wie aktiviertes Eisen (hergestellt durch Waschen von Eisenpulver mit einer verdünnten Lösung einer Säure wie Chlorwasserstoff). So kann die Reduzierung beispielsweise durchgeführt werden durch Erhitzen eines Gemischs der Nitroverbindung und des aktivierten Metalls in einem geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittel, wie einem Gemisch aus Wasser und einem Alkohol, beispielsweise Methanol oder Ethanol, auf eine Temperatur im Bereich von beispielsweise 50 bis 150°C, zweckmäßigerweise auf oder annähernd auf 70°C. Wenn ein pharmazeutisch akzeptables Salz einer neuartigen Verbindung mit der Formel I gebraucht wird, kann es beispielsweise gewonnen werden durch Reaktion der genannten Verbindung mit einer geeigneten Säure oder Base unter Anwendung eines herkömmlichen Verfahrens. Wenn eine optisch aktive Form einer Verbindung mit der Formel I gebraucht wird, kann sie dadurch gewonnen werden, daß eines der obengenannten Verfahren unter Verwendung eines optisch aktiven Ausgangsmaterials ausgeführt wird, wie das in den beigefügten, nichteinschränkenden Beispielen gezeigt wird, oder durch Auflösung einer racemischen Form der genannten Verbindung unter Anwendung eines herkömmlichen Verfahrens.

Viele der in vorliegender Offenlegungsschrift definierten Zwischenprodukte sind neuartig, beispielsweise die mit der Formel V, und diese sind als ein weiteres Merkmal der Erfindung zu betrachten.

Wie oben ausgeführt wurde, sind die Heterozyklen mit der Formel I Unterdrücker des Enzyms 5-LO. Die Wirkungen dieser Unterbindung können unter Anwendung eines oder mehrerer der Standardverfahren demonstriert werden, die unten aufgeführt sind:

a) Ein spektrofotometrisches Enzym-*in-vitro*-Untersuchungssystem, bei welchem die unterbindenden Eigenschaften einer Versuchsverbindung in einem zellfreien System unter Verwendung von 5-LO bestimmt werden, das aus Meerschweinchenneutrophilen isoliert wurde, wie dieses System von D. Aharony und R. L. Stein (J. Biol. Chem., 1986, 261 [25], 11512 bis 11519) beschrieben wurde. Dieser Versuch ist ein Maß der eigentlichen unterbindenden Eigenschaften gegen lösliches 5-LO in einer extrazellulären Umgebung.

b) Ein *in-vitro*-Untersuchungssystem, welches die Inkubation einer Versuchsverbindung mit heparinisiertem menschlichen Blut vor der Herausforderung mit dem Kalziumionophor A32187 und anschließend die indirekte Messung der unterbindenden Wirkungen auf 5-LO durch Untersuchung der Menge von LTB₄ unter Anwendung der spezifischen Radioimmunoanalyse einschließt, die von Carey und Forder (F. Carey und R. A. Forder, Brit. J. Pharmacol., 1985, 84 34P) beschrieben wurde und den Einsatz eines Protein-LTB₄-Konjugats einschließt, das nach dem Verfahren von Young u. a. (Prostaglandins, 1983, 26 [4], 605-613) hergestellt wurde. Die Wirkungen einer Versuchsverbindung auf die Enzymzyklooxygenase (die an der alternativen Stoffwechselbahn für Arachidonsäure beteiligt ist und zum Entstehen von Prostaglandinen, Thromboxanen und verwandten Stoffwechselprodukten führt) können gleichzeitig unter Anwendung der spezifischen Radioimmunoanalyse für Thromboxan B₂ (TxB₂) gemessen werden, die von Carey und Forder (siehe oben) beschrieben wurde. Dieser Versuch vermittelt einen Hinweis auf die Wirkungen einer Versuchsverbindung gegenüber 5-LO und auch Zylooxygenase bei Vorhandensein von Blutzellen und Proteinen. Er ermöglicht es, die Selektivität der unterbindenden Wirkung gegenüber 5-LO oder Zylooxygenase zu bestimmen.

c) Ein *ex-vivo*-Untersuchungssystem, das eine Variante von Versuch b) ist und die Verabreichung einer Versuchsverbindung (in der Regel als orale Suspension, die durch Zufügen einer Lösung der Versuchsverbindung in Dimethylsulfoxid zu Karboxymethylzellulose hergestellt wird), Blutentnahme, Heparinisation, Herausforderung mit A32187 und Radioimmunanalyse von LTB₄ und TxB₂ einschließt. Dieser Versuch vermittelt einen Hinweis auf die Bioverfügbarkeit einer Versuchsverbindung als Inhibitor von 5-LO oder Zylooxygenase.

d) Ein *in-vitro*-Untersuchungssystem, das die Messung der unterbindenden Eigenschaften einer Versuchsverbindung gegen die Freisetzung von LTC₄ und PGE₂, induziert durch Zymosan an mäuse-residenten, peritonealen Makrophagen, unter Anwendung des Verfahrens von Humes (J. L. Humes u. a., Biochem. Pharmacol., 1983, 32, 2319-2322) und herkömmlicher

Radioimmunanalysen zur Messung von LTC₄ und PGE₂ einschließt. Dieser Versuch vermittelt einen Hinweis auf die unterbindenden Wirkungen gegenüber 5-LO und Zykllooxygenase in einem nichtproteinhaltigen System.

e) Ein In-vivo-System, das die Messung der Wirkungen einer Versuchsbindung bei der Unterbindung der entzündlichen Reaktion gegenüber Arachidonsäure in einem Kaninchenhautmodell einschließt, das von D. Aked u. a. (Brit. J. Pharmacol., 1986, 89, 431-438) entwickelt wurde. Dieser Versuch vermittelt ein In-vivo-Modell für 5-LO-Inhibitoren, die topisch oder oral verabreicht werden.

f) Ein In-vivo-System, das die Messung der Wirkungen einer Versuchsverbindung, die oral oder intravenös verabreicht wird, auf eine leukotrien-abhängige Bronchokonstriktion einschließt, die durch eine Antigen-Herausforderung bei Meerschweinchen induziert wurde, denen vorher ein Antihistamin (Mepyramin), ein Beta-Adrenerg-Blocker (Propranolol) und ein Zykllooxygenase-Inhibitor (Indomethacin) verabreicht worden war, wobei das Verfahren von W. H. Anderson u. a. (British J. Pharmacology, 1983, 78 (1), 67-574) angewendet wurde. Dieser Versuch ist ein weiterer In-vivo-Test zur Feststellung von 5-LO-Inhibitoren.

Obwohl die pharmakologischen Eigenschaften der Verbindungen mit der Formel I wie erwartet mit strukturellen Änderungen variieren, besitzen im allgemeinen Verbindungen mit der Formel I 5-LO-unterbindende Wirkungen bei den folgenden Konzentrationen oder Dosen in einem oder mehreren der obengenannten Versuche a) bis f):

- Versuch a): IC₅₀ beispielsweise im Bereich von 0,01 bis 30 Mikromol;
- Versuch b): IC₅₀ (LTB₄) beispielsweise im Bereich von 0,01 bis 40 Mikromol;
IC₅₀ (TxB₂) beispielsweise im Bereich von 40 bis 200 Mikromol;
- Versuch c): oral ED₅₀ (LTB₄) beispielsweise im Bereich von 5-200 mg/kg;
- Versuch d): IC₅₀ (LTC₄) beispielsweise im Bereich von 0,001 bis 1 Mikromol;
IC₅₀ (PGE₂) beispielsweise im Bereich von 20 bis 1000 Mikromol;
- Versuch e): Unterbindung der Entzündung im Bereich von beispielsweise 0,3-100 µg intradermal;
- Versuch f): ED₅₀ beispielsweise im Bereich von 0,5 bis 10 mg/kg intravenös.

Keine offene Toxizität oder andere unerwünschte Wirkungen traten bei den Versuchen c), e) und/oder f) auf, wenn die Verbindungen mit der Formel I in mehreren Vielfachen ihrer minimalen unterbindenden Dosis oder Konzentration verabreicht werden.

So hat beispielsweise die Verbindung 4-Methoxy-4-[3-(3-(2-pyridyl)prop-2-yl-1-yloxy)phenyl]tetrahydropyran einen IC₅₀-Wert von 2,0 Mikromol gegen LTB₄ und von > 40 Mikromol gegen TxB₂ im Versuch b) und einen oralen ED₅₀-Wert von < 100 mg/kg gegen LTB₄ im Versuch c), die Verbindung 4-[5-Fluoro-3-(6-chinolylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran hat einen IC₅₀-Wert von 0,1 Mikromol gegen LTB₄ im Versuch b) und einen oralen ED₅₀-Wert von 8 mg/kg gegen LTB₄ im Versuch c), und die Verbindung 4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran hat einen IC₅₀-Wert von 0,03 Mikromol gegen LTB₄ im Versuch b) und einen oralen ED₅₀-Wert von 3 mg/kg gegen LTB₄ im Versuch c). Im allgemeinen haben die Verbindungen mit der Formel I, die besonders bevorzugt werden, einen IC₅₀-Wert von < 1 Mikromol gegen LTB₄ und von > 40 Mikromol gegen TxB₂ im Versuch b) und einen oralen ED₅₀-Wert von 100 mg/kg gegen LTB₄ im Versuch c). Diese Verbindungen sind Beispiele für Heterozyklen nach der Verbindung, die selektive unterbindende Eigenschaften für 5-LO gegenüber Zykllooxygenase aufweisen, wobei erwartet wird, daß diese selektiven Eigenschaften verbesserte therapeutische Wirkungen herbeiführen, beispielsweise eine Verringerung oder Beseitigung der Magendarm-Nebenwirkungen, die häufig bei Zykllooxygenaseunterdrückern wie Indomethacin auftreten.

Nach einem weiteren Merkmal der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung geschaffen, die aus einem Heterozyklus mit der Formel I oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salz in Verbindung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungs- oder Trägermittel besteht.

Die Zusammensetzung kann eine Form haben, die geeignet ist für die orale Verabreichung, beispielsweise eine Tablette, Kapsel, wäßrige oder ölige Lösung, Suspension oder Emulsion; für die topische Verabreichung, beispielsweise eine Creme, eine Salbe, ein Gel oder eine wäßrige oder ölige Lösung oder Suspension; für die rasale Verabreichung, beispielsweise eine Prisse, ein Nasenspray oder Nasentropfen; für die vaginale oder rektale Verabreichung, beispielsweise ein Suppositorium; für die Verabreichung durch Inhalation, beispielsweise als fein verteiltes Pulver oder flüssiges Aerosol; für die sublinguale oder bukkale Verabreichung, beispielsweise als Tablette oder Kapsel; oder für die parenterale Verabreichung (einschließlich der intravenösen, subkutanen, intramuskulären, intravaskulären oder Infusionsverabreichung), beispielsweise eine sterile, wäßrige oder ölige Lösung oder Suspension. Im allgemeinen können die obengenannten Zusammensetzungen auf herkömmliche Weise unter Einsatz herkömmlicher Exzipienten hergestellt werden.

Die Menge des aktiven Bestandteils (d. h., eines Heterozyklus mit der Formel I oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salzes), die mit einem oder mehreren Exzipienten kombiniert wird, um eine einzelne Dosierungsform zu bilden, variiert notwendigerweise mit dem behandelten Wirt und der besonderen Verabreichungsroute. Beispielsweise wird eine Zusammensetzung, die für die orale Verabreichung beim Menschen vorgesehen ist, im allgemeinen beispielsweise zwischen 0,5 mg und 2 g des aktiven Mittels in Verbindung mit einer geeigneten und zweckmäßigen Menge von Exzipienten enthalten, die zwischen etwa 5 und etwa 98% des Gewichts der Gesamtzusammensetzung ausmachen kann. Die Dosierungseinheitsformen werden im allgemeinen etwa 1 mg bis zu etwa 500 mg eines aktiven Bestandteils enthalten.

Nach einem weiteren Merkmal der Erfindung wird ein Heterozyklus mit der Formel I oder dessen pharmazeutisch akzeptables Salz zur Verwendung in einer Methode zur Behandlung von Menschen oder Tieren durch Therapie geschaffen.

Die Erfindung schließt auch eine Methode ein zur Behandlung einer Krankheit oder eines medizinischen Zustandes, die allein oder teilweise durch eine oder mehrere Leukotriene mediiert wurden, welche darin besteht, einem warmblütigen Tier, das eine solche Behandlung braucht, eine wirksame Menge eines aktiven Bestandteils, wie er oben definiert wurde, zu verabreichen. Die Erfindung sieht auch den Einsatz eines solchen aktiven Bestandteils bei der Herstellung eines neuen Medikamentes zum Einsatz bei einer leukotrien-mediierten Krankheit oder eines medizinischen Zustandes vor.

Die Größe einer Dosis eines Heterozyklus mit der Formel I für therapeutische oder prophylaktische Zwecke variiert natürlich entsprechend der Art und der Schwere des Zustandes, dem Alter und Geschlecht des Tieres oder des Patienten und der Verabreichungsroute entsprechend den bekannten Grundsätzen der Medizin. Wie oben erwähnt wurde, sind Heterozyklen mit der Formel I bei der Behandlung von allergischen und entzündlichen Zuständen von Nutzen, die ausschließlich oder teilweise auf die Wirkung der Stoffwechselprodukte von Arachidonsäure zurückzuführen sind, die sich auf dem linearen (5-LO-katalysierten)

Weg ergeben, und insbesondere der Leukotriene, deren Produktion durch 5-LO vermittelt wird. Wie bereits erwähnt, gehören zu diesen Zuständen beispielsweise asthmatische Zustände, allergische Reaktionen, allergische Rhinitis, allergischer Schock, Psoriasis, atopische Dermatitis, Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Störungen entzündlicher Art, Arthritis und entzündliche Gelenkerkrankungen und entzündliche Darmerkrankungen.

Beim Einsatz einer Verbindung mit der Formel I für therapeutische oder prophylaktische Zwecke wird sie im allgemeinen so verabreicht, daß eine tägliche Dosis im Bereich von beispielsweise 0,5 mg bis 75 g je kg Körpergewicht aufgenommen wird, die gegebenenfalls in mehreren Dosen verabreicht wird. Im allgemeinen werden bei einer parenteralen Route niedrigere Dosen verabreicht. So wird beispielsweise bei intravenöser Verabreichung eine Dosis im Bereich von beispielsweise 0,5 mg bis 30 mg je kg Körpergewicht im allgemeinen eingesetzt. Ähnlich wird bei Verabreichung durch Inhalation eine Dosis im Bereich von beispielsweise 0,5 mg bis 25 mg je kg Körpergewicht eingesetzt.

Obwohl die Verbindungen mit der Formel I vor allem als therapeutische Mittel zum Einsatz bei warmblütigen Tieren (einschließlich des Menschen) von Bedeutung sind, ist ihr Einsatz auch von Nutzen, wenn das Enzym 5-LO unterbunden werden muß. So sind diese Verbindungen nützlich als pharmakologische Standards zum Einsatz bei der Entwicklung neuer biologischer Versuche und bei der Suche nach neuen pharmakologischen Mitteln.

Auf Grund ihrer Wirkung auf die Leukotrienproduktion haben die Verbindungen mit der Formel I bestimmte Zytoschutzwirkungen, sie sind beispielsweise für die Verringerung oder Unterdrückung bestimmter der schädlichen gastrointestinalen Wirkungen der nichtsteroiden, zyklooxygenaseunterdrückenden, entzündungsbekämpfenden Mittel (NSAIA), wie Indomethacin, Azetylsalicylsäure, Ibuprofen, Sulindac, Tolmetin und Piroxicam, von Nutzen. Außerdem kann die gemeinsame Verabreichung eines 5-LI-Inhibitors mit der Formel I zusammen mit einem NSAIA zu einer Verringerung der erforderlichen Menge des letztgenannten Mittels führen, die zur Herbeiführung einer therapeutischen Wirkung erforderlich ist, wodurch die Wahrscheinlichkeit von schädlichen Nebenwirkungen verringert wird. Nach einem weiteren Merkmal der Erfindung wird eine pharmazeutische Zusammensetzung geschaffen, die aus einem Heterozyklus mit der Formel I oder dessen pharmazeutisch akzeptablen Salz, wie das oben definiert wurde, in Verbindung oder in Beimischung mit einem nichtsteroiden, zyklooxygenaseunterbindenden, entzündungsbekämpfenden Mittel (wie den oben genannten) und einem pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungs- oder Trägermittel besteht.

Die Zytoschutzwirkungen der Verbindungen mit der Formel I können beispielsweise in einem Labor-Standardmodell nachgewiesen werden, bei dem der Schutz gegen indomethacininduzierte oder ethanolinduzierte Ulzeration im Magen-Darm-Kanal von Ratten bewertet wird.

Die Zusammensetzungen nach der Erfindung können außerdem ein oder mehrere therapeutische oder prophylaktische Mittel enthalten, deren Wert für die zu behandelnde Krankheit bekannt ist. So kann beispielsweise auch ein Blutplättchenaggregationsinhibitor, ein hypolipidemische Mittel, ein Antihypertonikum, ein Beta-Adrenergien-Blocker oder ein Vasodilatator vorteilhaft in einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach der Erfindung zur Behandlung einer Herz- oder Gefäßkrankheit oder -störung vorhanden sein. Ebenso kann beispielsweise ein Anti-Histamin, Steroid (wie Beclomethasonpropionat), Natriumcromoglykat, Phosphodiesterase-Inhibitor oder ein Beta-Adrenergien-Stimulans vorteilhaft in einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach der Erfindung zur Behandlung einer Lungenerkrankung oder -störung vorhanden sein.

Die Verbindungen mit der Formel I können auch in Verbindung mit Leukotrien-Antagonisten eingesetzt werden, wie sie beispielsweise in den EP-Patentspezifikationen Nr. 179619, 199543, 220066, 227241, 242167, 290145, 337765, 337766 und 337767 offengelegt werden, die hier als Verweis einbezogen werden.

Die Erfindung wird nun durch die folgenden nichteinschränkenden Beispiele veranschaulicht, in denen, soweit nichts anderes ausgeführt wird:

- (i) Verdampfungen durch Rotationsverdampfungen *in vacuo* ausgeführt wurden und die Aufarbeitung nach Entfernung der restlichen Feststoffe durch Filtern erfolgte;
- (ii) Operationen bei Zimmertemperatur, d. h., im Bereich von 18 bis 20°C, und unter einer Atmosphäre eines trägen Gases, beispielsweise Argon, ausgeführt wurden;
- (iii) Kolonnenchromatographie (nach dem Entspannungsverfahren) und Mitteldruckflüssigkeitschromatographie (MPLC) auf Merck-Kieselgel (Art. 9385), das von E. Merck, Darmstadt, Bundesrepublik Deutschland, bezogen wurde, ausgeführt wurden;
- (iv) Erträge nur als Veranschaulichung gegeben werden und nicht notwendigerweise das erreichbare Maximum darstellen;
- (v) die Endprodukte mit der Formel I eine zufriedenstellende Mikroanalyse haben und die Struktur durch MKR und Massenspektroskopieuntersuchungen bestimmt wurde;
- (vi) Zwischenprodukte im allgemeinen nicht voll charakterisiert wurden und die Reinheit durch Dünnschichtchromatographie, Infrarot- (IR-) oder MKR-Analyse bestimmt wurde;
- (vii) Schmelzpunkte unkorrigiert sind und unter Verwendung eines automatischen Schmelzpunktapparates Mettler SP62 oder eines Ölbadapparates bestimmt wurden; die Schmelzpunkte für die Endprodukte mit der Formel I wurden nach der Rekristallisation aus einem herkömmlichen organischen Lösungsmittel, wie Ethanol, Methanol, Azeton, Ether oder Hexan, allein oder in Beimischung, bestimmt, und
- (viii) die spezifische Rotation, $[\alpha]_D^{20}$, von in der Ebene polarisiertem Licht wurde unter Nutzung der Linie von Natrium D (5890 Å) bei 20°C und im allgemeinen unter Verwendung von Probenkonzentrationen von etwa 1 g/100 ml des Lösungsmittels bestimmt.

Beispiel 1

Ein Gemisch aus 3-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on (3 g), 4-(3-Hydroxyphenyl)-4-methoxytetrahydropyran (2,1 g), Kaliumkarbonat (1,67 g) und Dimethylformamid (16 Milliliter) wurde bei Umgebungstemperatur 15 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser getrennt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten, wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie unter Verwendung eines 1:1-Volumenverhältnisses von Toluol und Ethylacetat als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-3-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran (3,5 g, 92 %, Schmelzpunkt 135°C).

Das Ausgangsmaterial 3-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on wurde folgendermaßen gewonnen: Natriumhydrid (55%ige Gewichtsuspension in Öl; 0,268 g) wurde portionsweise einer gerührten Suspension von 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-3-karbaldehyd (1 g) in Dimethylformamid (10 ml), das in einem Eisbad gekühlt worden war, zugesetzt. Man ließ das

Gemisch sich auf Umgebungstemperatur erwärmen, anschließend wurde es eine Stunde lang auf 60°C erhitzt. Das Gemisch wurde wieder in einem Eisbad gekühlt, und Methyljodid (0,41 ml) wurde zugesetzt. Es wurde Dimethylformamid (50 ml) zugesetzt und das Gemisch bei Umgebungstemperatur 16 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde in Wasser (50 ml) gegossen und mit Methylchlorid (3x 50 ml) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden mit Wasser (50 ml) gewaschen und verdampft. Der Rückstand wurde unter Diethylether pulverisiert und ergab 1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-3-karbaldehyd als einen blaßgelben, festen Stoff (0,81 g, 74%).

Das so gewonnene Erzeugnis wurde unter Anwendung des bekannten Verfahrens (Chem. Pharm. Bull., 1985, 33, 3775) für die Umwandlung von 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-3-karbaldehyd in 3-Bromomethyl-1,2-dihydrochinolin-2-on in 3-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on umgewandelt.

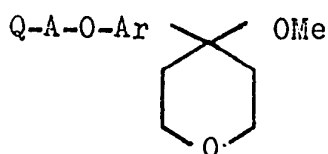
Das als Ausgangsmaterial verwendete 4-(3-Hydroxyphenyl)-4-methoxytetrahydropyran wurde folgendermaßen gewonnen: 3-Methoxymethoxyphenylbromid wurde durch die Reaktion von 3-Bromophenol und Dimethoxymethan unter Anwendung des allgemeinen Verfahrens, das in Synthesis, 1976, 244, beschrieben wird, hergestellt. Ein Grignard-Reagens wurde durch Erhitzen eines Gemischs von 3-Methoxymethoxyphenylbromid (6 g), Magnesium (0,66 g) und Tetrahydrofuran (34 Milliliter) auf 30°C für die Dauer von 2 Stunden hergestellt. Das Reagens wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, und eine Lösung von Tetrahydropyran-4-on (2,76 g) in Tetrahydrofuran (2 ml) wurde tropfenweise zugeführt. Das Gemisch wurde 15 Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt und verdampft. Der Rückstand wurde zwischen Ethylazetat und Wasser getrennt. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten, wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie unter Verwendung eines 9:1-Volumenverhältnisses von Methylchlorid und Diethylether als Eluierungsmittel gereinigt. Man erhielt 4-Hydroxy-4-(3-methoxymethoxyphenyl)tetrahydropyran (4,5 g, 69%) als ein Öl.

Ein Gemisch des so gewonnenen Produktes, Natriumhydrid (55%ige Gewichtsdispersion in Mineralöl, 0,74 g) und Tetrahydrofuran (50 ml) wurde unter Umgebungstemperatur 15 Minuten lang gerührt. Methyljodid (1,42 ml) und 1,4,7,10,13-Pentaoxazyklopentadecan (nachstehend als 15-Crown-5 bezeichnet, 0,1 g) wurden zugesetzt und das Gemisch bei Umgebungstemperatur 15 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde verdampft, und der Rückstand wurde zwischen Methylchlorid und Wasser getrennt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Auf diese Weise erhielt man 4-Methoxy-4-(3-methoxymethoxyphenyl)tetrahydropyran (1,23 g, 91%) als ein Öl. Ein Gemisch des so gewonnenen Produktes, konzentrierten Chlorwasserstoffs (10 ml), von Isopropanol (40 ml) und Tetrahydrofuran (160 ml) wurde unter Umgebungstemperatur 15 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde verdampft, und der Rückstand wurde zwischen Ethylazetat und Wasser getrennt. Die organische Schicht wurde mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie unter Verwendung eines 4:1-Volumengemischs von Methylchlorid und Diethylether als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 4-(3-Hydroxyphenyl)-4-methoxytetrahydropyran (0,57 g, 56%) als ein farbloses Öl.

Beispiel 2

Die im Beispiel 1 beschriebene Alkylierungsreaktion wurde wiederholt, wobei aber anstelle von 3-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on das entsprechende Alkylhalid und anstelle von 4-(3-Hydroxyphenyl)-4-methoxytetrahydropyran das entsprechende Phenol eingesetzt wurden. Auf diese Weise erhielt man die in der folgenden Tabelle gegebenen Verbindungen:

Tabelle I



Bsp. 2 Verb. Nr.	Q	A	Ar	Aus- beute (%)	Schmelz- punkt (°C)
1 ^a	2-Pyridyl	-C≡C-CH ₂ -	1,3-Phenylen	56	Öl*
2 ^{b,c}	2-Pyridyl	-CH ₂ -	5-Fluoro-1,3-phenylen	46	Öl**
3 ^{c,d}	6-Chinoxaliny	-CH ₂ -	5-Fluoro-1,3-phenylen	55	83-85
4 ^{c,e}	1,2-Dihydro-2-oxochinolin-3-yl	-CH ₂ -	5-Fluoro-1,3-phenylen	12	Öl*
5 ^f	1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-3-yl	-CH ₂ -	5-Hydroxy-1,3-phenylen	11	195-197
6 ^g	1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-3-yl	-CH ₂ -	5-Zyanomethoxa-1,3-phenylen	80	142
7 ^h	1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-3-yl	-CH ₂ -	3,5-Pyridylen	72	124

Anmerkungen

- a. Das als Ausgangsmaterial verwendete 3-(2-Pyridyl)prop-2-yn-1-ylbromidhydrobromid wurde folgendermaßen gewonnen: 2-Propynylalkohol (35 ml) wurde tropfenweise einem gerührten Gemisch von 2-Bromopyridin (23,7 g), bis(Triphenylphosphin)palladiumchlorid (1,54 g), Triethylamin (21 ml), Kupfer(I)jodid (1,5 g) und Azetonitril (150 ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 30 Minuten lang gerührt und dann für 2 Stunden auf 60°C erhitzt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur abgekühlt, in Wasser (200 ml) gegossen und durch den Zusatz von verdünntem, wäßrigem Chlorwasserstoff neutralisiert. Das Gemisch wurde mit Methylchlorid (2 x 500 ml) extrahiert, dann wurden die kombinierten Extrakte mit Wasser (500 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie gereinigt, wobei mit einem 1:1-Volumengemisch von

Methylenchlorid und Ethylazetat eluiert wurde, und ergab 3-(2-Pyridyl)-prop-2-yn-1-ylalkohol (14g, 70%), Schmelzpunkt 78–80°C (rekristallisiert aus einem Gemisch von Hexan und Ethylazetat). Eine Lösung von Brom (3,1 ml) in Methylenchlorid (3 ml) wurde einem Gemisch aus Triphenylphosphin (10,1 g) und Methylenchlorid (72 ml), das in einem Salz-Eisbad auf –8°C gekühlt worden war, zugesetzt. Eine Lösung des oben gewonnenen Alkohols (4,8 g) in Methylenchlorid (36 ml) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde 10 Minuten lang gerührt und auf etwa –10°C gekühlt. Das Gemisch wurde gefiltert und ergab 3-(2-Pyridyl)prop-2-yn-1-ylbromidhydrobromid (5,8 g, 58%), Schmelzpunkt 112–114°C, das ohne weiteres Reinigen eingesetzt wurde.

b. Als Alkylierungsmittel wurde 2-Chloromethylpyridinhydrochlorid verwendet.

c. Das als Ausgangsmaterial verwendete 4-(5-Fluoro-3-hydroxyphenyl)-4-methoxytetrahydropyran wurde folgendermaßen hergestellt: Natriumhydrid (50%ige Dispersion in Mineralöl, 12,4 g) wurde portionsweise einem Gemisch von Benzylalkohol (20,7 Milliliter) und Dimethylazetamid (500 ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur eine Stunde lang gerührt. Es wurde sorgfältig 1-Bromo-3,5-difluorobenzol (50 g) zugesetzt, um die Stärke der sich entfaltenden exothermen Reaktion zu kontrollieren. Das Gemisch wurde zwei Stunden lang bei Umgebungstemperatur gerührt, und das Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser getrennt, und die organische Phase wurde mit Wasser (4 × 50 ml) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Destillation gereinigt und ergab 3-Benzyloxy-1-bromo-5-fluorobenzol (41,8 g, 57%) in Form einer farblosen Flüssigkeit (Siedepunkt 124–130°C bei 0,3 mm Hg).

Eine Lösung einer Portion (9,75 g) dieses Produktes in Tetrahydrofuran (150 ml) wurde auf –75°C gekühlt, und n-Butyl-Lithium (1,6 M in Hexan, 22 ml) wurde tropfenweise zugesetzt. Das Gemisch wurde bei –75°C eine Stunde lang gerührt, und eine Lösung von Tetrahydropyran-4-on (3,47 g) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde tropfenweise zugesetzt. Das Gemisch wurde bei –75°C eine Stunde lang gerührt und konnte sich dann auf 0°C erwärmen. Es wurde eine gesättigte, wäßrige Ammoniumchloridlösung (50 ml) zugesetzt, und die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatografie unter Verwendung eines 1:1-Volumengemischs von Toluol und Ethylazetat als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 4-(3-Benzyloxy-5-fluorophenyl)-4-hydroxytetrahydropyran (7,4 g, 71%) als ein Öl.

Nach einer entsprechenden Wiederholung der oben beschriebenen Reaktion wurde das so gewonnene Produkt (12,1 g) in Tetrahydrofuran (150 ml) aufgelöst, und Natriumhydrid (50%ige Gewichtsdispersion in Mineralöl, 2,11 g) wurde portionsweise zugesetzt. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur eine Stunde lang gerührt, in einem Eisbad gekühlt und Methyljodid (3,75 ml) tropfenweise zugesetzt. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 18 Stunden gerührt, 2 N wäßriger Chlorwasserstoff (3 Tropfen) wurde zugesetzt, und das organische Lösungsmittel wurde verdampft. Der Rückstand wurde zwischen Ethylazetat und Wasser getrennt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser und mit einer gesättigten, wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Auf diese Weise erhielt man 4-(3-Benzyloxy-5-fluorophenyl)-4-methoxytetrahydropyran (12,5 g, 99%) als ein blaßgelbes Öl, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde. Eine Lösung des so gewonnenen Produktes in Ethanol (100 ml) wurde bei Vorhandensein von 10% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator 3 Stunden lang hydriert. Das Gemisch wurde gefiltert und das Filtrat verdampft. Auf diese Weise erhielt man 4-(5-Fluoro-3-hydroxyphenyl)-4-methoxytetrahydropyran (7,7 g, 86%), Schmelzpunkt 123–124°C.

d. 6-Bromomethylchinoxalin, das als Alkylierungsmittel verwendet wurde, wird im J. Het. Chem., 1974, 11, 595, beschrieben.

e. Als Alkylierungsmittel wurde 3-Bromomethyl-1,2-dihydrochinolin-2-on (Chem. Pharm. Bull., 1985, 33, 3775) eingesetzt.

f. 4-(3,5-Dihydroxyphenyl)-4-methoxytetrahydropyran, das als phenolisches Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:

3,5-Dihydroxyjodobenzen (Tex. J. Sci., 1977, 28, 253) wurde mit zwei Äquivalenten Benzylbromid unter Anwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens reagiert und ergab 3,5-Dibenzylxyjodobenzen als ein Öl mit einer Ausbeute von 96%. Dieses wurde mit n-Butyl-Lithium unter Anwendung des Verfahrens reagiert, das oben in Anmerkung c beschrieben wurde, wobei die Reaktion aber bei –110°C ausgeführt wurde. Das so gebildete metallorganische Reagens wurde mit Tetrahydropyran-4-on unter Anwendung des in dieser Anmerkung beschriebenen Verfahrens reagiert; das Produkt wurde methyliert, und dieses Produkt wurde unter Anwendung des ebenfalls in Anmerkung c beschriebenen Verfahrens hydrogenolysiert. Auf diese Weise erhielt man 4-(3,5-Dihydroxyphenyl)-4-methoxytetrahydropyran mit einer Ausbeute von 40% aus 3,5-Dibenzylxyjodobenzen.

g. Das entsprechende Phenol wurde folgendermaßen gewonnen:

4-(3,5-Dihydroxyphenyl)-4-methoxytetrahydropyran wurde mit einem Äquivalent Jodazetonitril unter Anwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens reagiert und ergab 4-(3-Zyanomethoxy-5-hydroxyphenyl)-4-methoxytetrahydropyran (27%) in Form eines Öls.

h. Die Alkylierungsreaktion wurde bei –20°C für die Dauer von 15 Stunden ausgeführt, und anstelle von Kaliumkarbonat wurde Natriumhydrid als Reaktionsbasis verwendet.

Das entsprechende Phenol wurde folgendermaßen gewonnen:

3,5-Dibromopyridin wurde mit einem Äquivalent Benzylalkohol reagiert, was 3-Benzyloxy-5-bromopyridin (56%) ergab, dabei wurde das oben im ersten Absatz von Anmerkung c beschriebene Verfahren angewendet. Dieses Produkt wurde unter Anwendung des im zweiten Absatz von Anmerkung c beschriebenen Verfahrens mit n-Butyl-Lithium reagiert, wobei die Reaktionstemperatur aber –110°C betrug. Das so gebildete metallorganische Reagens wurde unter Anwendung des in dieser Anmerkung beschriebenen Verfahrens mit Tetrahydropyran-4-on reagiert; das Produkt wurde methyliert und dieses Produkt unter Anwendung von ebenfalls oben in Anmerkung c beschriebenen Verfahren hydrogenolysiert. Auf diese Weise erhielt man 4-(5-Hydroxypyrid-3-yl)-4-methoxytetrahydropyran mit einer Ausbeute von 47% aus 3-Benzyloxy-5-bromopyridin.

* MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 1,57–2,07 (m, 4H), 2,99 (s, 3H), 3,77–3,83 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 7,03 bis 7,63 (m, 7H), 8,6 (d, 1H).

** MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 1,9 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 3,85 (m, 4H), 5,2 (s, 2H), 6,6–6,85 (m, 3H), 7,25 (t, 2H), 7,5 (d, 1H), 7,75 (t, 1H).

+ MKR-Spektrum (CD₃SOCD₃, Delta-Werte): 1,8–2,0 (m, 4H), 2,9 (s, 3H), 3,6–3,8 (m, 4H), 5,0 (2, 2H), 6,75–6,9 (m, 3H), 7,15–8,1 (m, 5H).

Beispiel 3

Triethylamin (0,35 ml) wurde einem Gemisch von 4-(5-Fluoro-3-(2-propynyloxy)phenyl)-4-methoxytetrahydropyran (0,61 g), 2-Jodopyridin (0,52 g), bis(Triphenylphosphin)palladiumchlorid (0,03 g), Kupfer(I)-jodid (0,03 g) und Azetonitril (12 ml) zugesetzt und das Gemisch bei Umgebungstemperatur 5 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde zwischen Ethylazetat und Wasser getrennt. Die organische Phase wurde abgetrennt, und die wäßrige Phase wurde mit weiterem Ethylazetat extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatografie gereinigt, wobei ein 1:1-Volumengemisch von Toluol und Ethylazetat als Eluierungsmittel verwendet wurde. Auf diese Weise erhielt man 4-(5-Fluoro-3-(2-pyridyl)prop-2-yn-1-yloxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran (0,47 g, 60%) als ein blaßgelbes Öl.

MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 1,95 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,8 (m, 4H), 4,95 (s, 2H), 6,72 (t, 2H), 6,87 (s, 1H), 7,3 (breites s, 2H), 7,68 (breites s, 1H), 8,6 (breites s, 1H).

4-(5-Fluoro-3-(2-propynyloxy)phenyl)-4-methoxytetrahydropyran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde durch Alkylierung von 4-(5-Fluoro-3-hydroxyphenyl)-4-methoxytetrahydropyran mit 2-Propynylbromid unter Anwendung des im Beispiel 1 für die Alkylierungsreaktion beschriebenen Verfahrens gewonnen, wobei aber anstelle von Dimethylformamid Azeton als Reaktionslösungsmittel verwendet wurde. Das Produkt wurde mit einer Ausbeute von 95% gewonnen, Schmelzpunkt 75–76°C.

Beispiel 4

Die im Beispiel 1 beschriebene Alkylierungsreaktion wurde wiederholt, wobei anstelle von 3-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on 6-Bromomethylchinoxalin und anstelle von 4-(3-Hydroxyphenyl)-4-methoxytetrahydropyran (2RS,4SR)-4-(5-Fluoro-3-hydroxyphenyl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran verwendet wurden. Auf diese Weise erhielt man (2RS,4SR)-4-[5-Fluoro-3-(chinoxalin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran als ein Öl (45%).

MKR-Spektrum (CDCl_3 , Delta-Werte): 1,21 (d, 3H), 1,54 (Dublette von Dubletten, 1H), 1,80–2,03 (m, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,77–3,97 (m, 3H), 5,30 (s, 2H), 6,66 (Dubletten von Tripletten, 1H), 6,74 (Dublette von Tripletten, 1H), 6,87 (t, 1H), 7,85 (Dublette von Dubletten, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,89 (s, 2H).

Massenspektrum: $P m/e$ 382;

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3$

Ermittelt: C 68,8; H 6,2; N 6,6;

Verlangt: C 69,1; H 6,1; N 7,3%.

Das (2RS, 4SR)-4-(5-Fluoro-3-hydroxyphenyl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde nach den Verfahren gewonnen, die in den beiden ersten Absätzen von Anmerkung c beschrieben wurden, unter Tabelle I in Beispiel 2, wobei aber anstelle von Tetrahydropyran-4-on 2-Methyltetrahydropyran-4 (J. Amer. Chem. Soc., 1982, 104, 4666) verwendet wurde.

Der Rückstand, der ein Gemisch aus Diastereoisomeren enthielt, wurde gereinigt, und die Isomere wurden durch Kolonnenchromatografie unter Verwendung eines 5:1-Volumengemischs von Toluol und Ethylazetat als Eluierungsmittel getrennt. Auf diese Weise erhielt man (2RS, 4SR)-4-(3-Benzoyloxy-5-fluorophenyl)-4-hydroxy-2-methyltetrahydropyran (24%) als ein Öl, d. h., die 2-Methyl- und 4-Hydroxysubstituenten sind in trans-Beziehung;

MKR-Spektrum (CDCl_3 , Delta-Werte): 1,20 (d, 3H), 1,58 (breites s, 1H, OH), 1,52 (s, 2H), 1,99–2,14 (m, 1H), 3,86–4,02 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,60 (Dublette von Tripletten, 1H), 6,80 (Dublette von Tripletten, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,28–7,48 (m, 5H, aromatisch);

und (2SR, 4SR)-4-(3-Benzoyloxy-5-fluorophenyl)-4-hydroxy-2-methyltetrahydropyran (48%), Schmelzpunkt 82–83°C, d. h. die 2-Methyl- und 4-Hydroxysubstituenten sind in cis-Beziehung;

MKR-Spektrum (CDCl_3 , Delta-Werte): 1,21 (t, 3H), 1,66 (Dublette von Dubletten, 1H), 1,80 (breites s, 1H, OH), 1,96 (Triplette von Dubletten, 1H), 2,23–2,35 (m, 2H), 3,30 bis 3,42 (m, 2H), 3,94 (Dublette von Quartetten, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,64 (Dublette von Tripletten, 1H), 6,79 (Dublette von Tripletten, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,30–7,42 (m, 5H, aromatisch).

Der (2RS, 4SR)-Isomer wurde methyliert und die Benzylschutzgruppe wurde hydrogenyliert, wobei die Verfahren angewendet wurden, die in den beiden letzten Absätzen der Anmerkung c unter Tabelle I in Beispiel 2 beschrieben wurden. Auf diese Weise erhielt man das Ausgangsmaterial (61%), Schmelzpunkt 127°C, das gebraucht wurde.

Beispiel 5

Das im Beispiel 4 beschriebene Verfahren wurde wiederholt, wobei aber der andere Diastereoisomer, d. h., (2SR, 4SR)-4-(5-Fluoro-3-hydroxyphenyl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran, verwendet wurde. Auf diese Weise erhielt man (2SR, 4SR)-4-[5-Fluoro-3-(chinoxalin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran in Form eines Öls (72%).

MKR-Spektrum (CDCl_3 , Delta-Werte): 1,20 (d, 3H), 1,64 (Dublette von Dubletten, 1H), 1,94 (Triplette von Dubletten, 1H), 2,22–2,39 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,31–3,48 (m, 2H), 3,91–4,02 (m, 1H), 5,32 (s, 2H), 6,70 (Dublette von Tripletten, 1H), 6,79 (Dublette von Tripletten, 1H), 6,90 (t, 1H), 7,87 (Dublette von Dubletten, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,89 (s, 2H);

Massenspektrum: $P m/e$ 382;

Elementaranalyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3 \cdot 0,25 \text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_6$

Ermittelt: C 70,0; H 6,3; N 6,7;

Verlangt: C 70,3; H 6,2; N 6,9%.

Das (2SR, 4SR)-4-(5-Fluoro-3-hydroxyphenyl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde aus (2SR, 4SR)-4-(3-Benzoyloxy-5-fluorophenyl)-4-hydroxy-2-methyltetrahydropyran gewonnen, das in dem Abschnitt von Beispiel 4 beschrieben wurde, der sich mit der Herstellung der Ausgangsstoffe durch die Schritte der Methylierung und anschließenden Hydrogenolyse der Benzylschutzgruppe nach den Verfahren beschäftigt, die in den beiden letzten Absätzen der Anmerkung c unter Tabelle I in Beispiel 2 beschrieben wurden. Auf diese Weise erhielt man das geforderte Ausgangsmaterial (71%), Schmelzpunkt 116°C.

Beispiel 6

Unter Anwendung des Verfahrens aus Beispiel 1 wurde das entsprechende Alkylhalid mit dem entsprechenden Phenol reagiert, was die in der folgenden Tabelle beschriebenen Verbindungen ergab:

gereinigt, wobei ein 7:3-Volumengemisch von Methylchlorid und Diethylether als Eluierungsmittel verwendet wurde. Auf diese Weise erhielt man 4-Hydroxy-4-[3-naphth-2-ylmethoxy]phenyl-tetrahydropyran (2,06 g, 42%), Schmelzpunkt 130–131°C.

Ein Gemisch aus einem Teil (0,68 g) des so gewonnenen Produktes, Natriumhydrid (60%ige Gewichtsdispersion in Mineralöl, 0,1 g), 15-Crown-5 (0,01 g), Ethyljodid (0,325 ml) und Dimethylformamid (5 ml) wurde bei Umgebungstemperatur 48 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde zwischen Diethylether und Wasser getrennt. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten, wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatografie gereinigt, getrocknet (MgSO_4) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatografie gereinigt, wobei ein 49:1-Volumengemisch von Methylchlorid und Diethylether als Eluierungsmittel verwendet wurde. Auf diese Weise erhielt man 4-Ethoxy-4-[3-(naphth-2-ylmethoxy)phenyl]tetrahydropyran (0,5 g, 60%) in Form eines Öls.

Ein Gemisch aus einem Teil (0,4 g) des so gewonnenen Produktes, 10%igem Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (0,08 g) und Ethanol (25 ml) wurde unter einem Druck von 3,3 Atmosphären Wasserstoffgas 15 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde gefiltert und das Filtrat verdampft; der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatografie unter Verwendung eines 1:1-Volumengemischs von Methylchlorid und Diethylether als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial (0,175 g, 87%), Schmelzpunkt 124–126°C.

- c. Das 5-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt: 1,2-Dihydro-5-methylchinolin-2-on (1,59 g; Synthesis, 1975, 739) wurde einer gerührten Suspension von Natriumhydrid (55%ige Gewichtsdispersion in Mineralöl; 0,264 g) in Dimethylformamid (40 ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde 45 Minuten lang auf 50°C erhitzt. Das Gemisch wurde auf 0°C gekühlt, und Methyljodid (0,93 ml) wurde tropfenweise zugesetzt. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 16 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde verdampft, und der Rückstand wurde zwischen Ethylazetat und Wasser getrennt. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten, wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatografie gereinigt, wobei ein 19:1-Volumengemisch von Methylchlorid und Methanol als Eluierungsmittel verwendet wurde. Auf diese Weise erhielt man 1,2-Dihydro-1,5-dimethylchinolin-2-on (1,5 g, 87%), Schmelzpunkt 107–108°C. Ein Gemisch aus einem Teil (1,21 g) des so gewonnenen Produktes, N-Bromosukzinimid (1,37 g), Benzoylperoxid (0,035 g) und Kohlenstofftetrachlorid (25 ml) wurde 40 Minuten lang auf Rücklauf erhitzt und mit dem Licht einer 275-W-Lampe bestrahlt. Das Gemisch wurde verdampft und der Rückstand zwischen Ethylazetat und Wasser getrennt. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten, wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatografie gereinigt, wobei nacheinander Methylchlorid und anschließend ein 4:1-Volumengemisch aus Toluol und Ethylazetat als Eluierungsmittel eingesetzt wurden. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial (1,09 g, 59%), Schmelzpunkt 169°C.
- d. Das 7-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde nach folgendem Verfahren hergestellt: 1,2-Dihydro-7-methylchinolin-2-on (Synthesis, 1975, 739) wurde unter Anwendung des in Anmerkung c beschriebenen Verfahrens, siehe oben, mit Methyljodid reagiert. Auf diese Weise erhielt man 1,2-Dihydro-1,7-dimethylchinolin-2-on, Ausbeute 79%, Schmelzpunkt 111–112°C. Das so gewonnene Produkt wurde unter Anwendung des oben in Anmerkung c beschriebenen Verfahrens bromiert und ergab das erforderliche Ausgangsmaterial mit einer Ausbeute von 57%, Schmelzpunkt 170°C.
- e. Das Produkt zeigte die folgenden charakteristischen MKR-Signale (CDCl_3 , Delta-Werte): 1,1 (t, 3H), 1,9–2,1 (m, 4H), 3,1 (q, 2H), 3,75–3,95 (m, 4H), 5,3 (s, 2H), 6,62 bis 6,9 (m, 3H), 7,85 (d, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,85 (s, 2H).
- f. Es wurden drei Äquivalente von Kaliumkarbonat eingesetzt. 6-Chloromethylchinolinhydrochlorid, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt: Ein Gemisch aus 4-Aminobenzoesäure (27,5 g), 4-Nitrobenzoesäure (21,3 g), Eisen(III)-sulfat (7 g), Borsäure (12 g), Glycerol (75 ml) und konzentrierter Schwefelsäure (35 ml) wurde unter Rücklauf 20 Stunden erhitzt. Das Gemisch wurde mit Wasser (200 ml) verdünnt und durch den Zusatz einer 5 N wäßrigen Natriumhydroxidlösung basisch gestellt. Das Gemisch wurde gefiltert, und das Filtrat wurde durch den Zusatz von Eisessig auf einen pH-Wert von 4–5 sauer gestellt. Das Gemisch wurde bei 0°C 2 Stunden lang aufbewahrt. Der Niederschlag wurde durch Filtern isoliert, mit Wasser und mit Azeton gewaschen und durch Erhitzen auf 55°C in vacuo getrocknet. Auf diese Weise erhielt man Chinolin-6-Karbonsäure (78 g), Schmelzpunkt 286°C. Ein Gemisch aus dem so gewonnenen Produkt, Ethanol (600 ml) und konzentrierter Schwefelsäure (96 ml) wurde unter Rücklauf 5 Stunden lang erhitzt. Die Masse des Ethanols wurde verdampft. Es wurde Wasser (200 ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde durch den Zusatz einer wäßrigen 5 N Natriumhydroxidlösung basisch gestellt. Das Gemisch wurde mit Chloroform (3 × 100 ml) extrahiert. Die kombinierten Extrakte wurden getrocknet (Na_2SO_4) und verdampft. Auf diese Weise erhielt man Ethylchinolin-6-karboxylat (17 g, Siedepunkt 140–145°C bei 0,05 mm Hg). Eine Lösung des so gewonnenen Produktes in Diethylether (100 ml) wurde einem Gemisch aus Lithiumaluminiumhydrid (3,6 g) und Diethylether (200 ml) mit einer ausreichenden Rate zugesetzt, um das Gemisch auf einen sanften Rücklauf zu erhitzen. Dann wurde das Gemisch 20 Minuten lang auf Rücklauf erhitzt. Nasser Ether (100 ml) wurde sorgfältig zugesetzt, anschließend wäßrige Natriumhydroxidlösung (4,6 g in Wasser (30 ml)). Das Gemisch wurde gefiltert, und der feste Stoff wurde mit Diethylether gewaschen. Das kombinierte Filtrat und die Auswaschungen wurden mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4) und verdampft. Auf diese Weise erhielt man 6-Hydroxymethylchinolin (7 g, rekristallisiert aus einem Gemisch von Petrolether [Siedepunkt 60–80°C] und Diethylether). Eine gesättigte Lösung von Wasserstoffchlorid in Diethylether wurde einer Lösung des so gewonnenen Produktes in Methanol (25 ml), die in einem Eisbad gekühlt worden war, zugesetzt. Der so gebildete Niederschlag an 6-Hydroxymethylchinolinhydrochlorid wurde ausgewaschen und mit Diethylether gewaschen. Ein Gemisch aus dem so gewonnenen Produkt und Thionylchlorid wurde unter Rücklauf 3 Stunden lang erhitzt. Das Gemisch wurde verdampft, es wurde Toluol zugesetzt und das Gemisch erneut verdampft. Der Rückstand wurde in Diethylether verrieben und ergab 6-Chloromethylchinolinhydrochlorid.
- g) Es wurden drei Kaliumkarbonatäquivalente eingesetzt. 3-Chloromethylisochinolinhydrochlorid, das als Ausgangsmaterial eingesetzt wurde, wurde folgendermaßen hergestellt: Ein Gemisch aus Phenylanilin (40 g), Formaldehyd (37% in Wasser, 91 ml) und konzentriertem Chlorwasserstoff (310 ml) wurde gerührt und unter Rücklauf 4 Stunden lang erhitzt, anschließend wurde es bei Umgebungstemperatur 16 Stunden lang aufbewahrt. Der Niederschlag wurde ausgefiltert, mit kaltem Wasser und Azeton gewaschen und ergab 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-karbonsäure (11 g). Nach einer entsprechenden Wiederholung des oben genannten Schritts wurde ein Gemisch aus dem so gewonnenen Produkt (23,2 g) und Methanol (200 ml) in einem Eisbad gekühlt und tropfenweise Thionylchlorid (15,4 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 4 Stunden lang auf Rücklauf erhitzt. Das Gemisch wurde verdampft, und der feste Rückstand wurde mit Diethylether verrieben, was Ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylathydrochlorid (23,2 g) ergab. MKR-Spektrum (CD_2SOCD_3 , Delta-Werte): 3,1–3,4 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 4,32 (s, 2H), 4,5–4,6 (q, 1H), 7,3 (s, 4H), 10,2 (breites s, 1H). Ein Gemisch aus einem Teil (11 g) des so gewonnenen Produktes, Kalziumazetat (19,6 g) und trockenem Ethanol (200 ml) wurde auf Rücklauf erhitzt, und eine Lösung von Jod (25,4 g) in trockenem Ethanol (250 ml) wurde dem erhitzten Gemisch über einen Zeitraum von 3 Stunden zugesetzt. Das Gemisch wurde 16 Stunden lang auf Rücklauf erhitzt, gekühlt und gefiltert, und das Filtrat wurde verdampft. Der Rückstand wurde zwischen Ethylazetat und einer verdünnten, wäßrigen Natriumthiosulfatlösung getrennt. Die organische Schicht wurde getrocknet (Na_2SO_4) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatografie gereinigt, wobei mit Ethylazetat eluiert wurde, und ergab Ethylisochinolin-3-karboxylat (3 g). Unter Anwendung des Verfahrens, das in den beiden letzten Absätzen der obenstehenden Anmerkung f beschrieben wird, wurde das so gewonnene Produkt reduziert, und der resultierende Alkohol wurde in das erforderliche Ausgangsmaterial umgewandelt.
- h. 2-Chloromethylchinazolin, das als Alkylierungsmittel eingesetzt wird, wurde in J. Chem. Soc., 1966, 238, beschrieben. Das Produkt zeigte folgende charakteristische MKR-Signale (CDCl_3 , Delta-Werte): 1,75–2,03 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 3,71–3,91 (m, 4H), 5,46 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,9–8,1 (m, 3H), 9,45 (s, 1H).

- i. 6-Bromomethylchinazolin, das als Alkylierungsmittel eingesetzt wurde, wurde aus 6-Methylchinazolin (J. Chem. Soc., 1962, 561) unter Anwendung des Verfahrens hergestellt, das in J. Het. Chem., 1974, 11, 595, für die Herstellung von 6-Bromomethylchinoxalin aus 6-Methylchinoxalin beschrieben wird.
- j. 4-Ethoxy-4-(5-fluoro-3-hydroxyphenyl)tetrahydropyran, das als Ausgangsmaterial verwendet wird, wurde aus 4-(3-Benzoyloxy-5-fluorophenyl)-4-hydroxytetrahydropyran unter Anwendung der Verfahren hergestellt, die in Anmerkung c unter Tabelle 1 im Beispiel 2 beschrieben wurden, wobei aber anstelle von Methyljodid Ethyljodid eingesetzt wurde. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial in einer Ausbeute von 60%, Schmelzpunkt 112°C.
- k. Das 3-Bromomethyl-6-fluoro-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:
Triethylamin (18,2 g) und Propionylchlorid (16,7 g) wurden nacheinander einer Lösung von 4-Fluoroanilin (20 g) zugesetzt, die auf 0°C gekühlt worden war. Das Gemisch wurde bei 5°C eine Stunde lang gerührt und zwischen Methylenchlorid und Wasser getrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft und ergab 4-Fluoropropionanilid (29,1 g). Phosphoroxychlorid (50,3 ml) wurde tropfenweise zu Dimethylformamid (11,2 ml) gegeben, das gerührt und auf -5°C gekühlt wurde. Sobald sich ein weißer fester Stoff zu bilden begann, wurde das Gemisch auf -15°C gekühlt, und das Phosphoroxychlorid wurde schneller zugesetzt. Die so gebildete weiße Aufschlammung wurde gerührt und konnte sich auf Umgebungstemperatur erwärmen, anschließend wurde sie 30 Minuten lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Portionsweise wurde eine Portion (15 g) des oben gewonnenen 4-Fluoropropionaldehyds zugesetzt, und das Gemisch wurde 6 Stunden lang auf 75°C erhitzt. Das Gemisch wurde auf Eis gegossen und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit einer gesättigten, wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie unter Verwendung von Toluol als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 2-Chloro-6-fluoro-3-n-methylchinolin (1 g, 5%) in Form eines festen, weißen Stoffes.
MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 2,54 (s, 3H), 7,32 bis 7,49 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,98 (m, 1H).
Nach einer entsprechenden Wiederholung der oben genannten Reaktionsschritte wurde ein Gemisch des oben gewonnenen Chinolins (10 g), von 2N wäßrigem Chlorwasserstoff (110 ml) und Ethanol (110 ml) 9 Stunden lang auf 80°C erhitzt. Das Gemisch wurde in Wasser gegossen, und der Niederschlag wurde ausgefiltert und bei 50°C in vacuo getrocknet. Auf diese Weise erhielt man 6-Fluoro-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on (7,9 g, 87%).
MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 2,3 (s, 3H), 7,18 (d, 1H), 7,2 (m, 1H), 7,4 (d von d's, 1H), 7,6 (s, 1H), 12,3 (breiter Höcker, 1H).
Natriumhydrid (55%ige Gewichtsdispersion in Mineralöl; 0,775 g) wurde portionsweise einer Lösung von einer Portion (3 g) des so gewonnenen Produktes in Dimethylformamid (80 ml), die auf 0°C gekühlt worden war, zugesetzt, und das Gemisch wurde bei 5°C 40 Minuten lang gekühlt. Es wurde tropfenweise Methyljodid (2,65 g) zugesetzt, und das Gemisch wurde bei 5°C eine Stunde lang gerührt und konnte sich dann auf Umgebungstemperatur erwärmen. Das Gemisch wurde in Wasser (100 ml) gegossen, und der Niederschlag wurde ausgefiltert und bei 50°C in vacuo getrocknet. Auf diese Weise erhielt man 6-Fluoro-1,2-dihydro-1,3-dimethylchinolin-2-on (2,5 g, 78%), Schmelzpunkt 132°C.
Ein Gemisch aus einer Portion (2 g) des so gewonnenen Produktes, N-Bromosukzinimid (1,86 g), Azobisisobutyronitril (0,01 g) und Kohlenstofftetrachlorid (50 ml) wurde unter Rücklauf 1,5 Stunden erhitzt und mit dem Licht einer 275-W-Lampe bestrahlt. Das Gemisch wurde verdampft, und der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde in Toluol verrieben und ergab das gewünschte Ausgangsmaterial (2 g, 71%), Schmelzpunkt 212°C.
- l. Das 3-Bromomethyl-1-ethyl-1,2-dihydrochinolin-2-on, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:
Das Verfahren, das in den beiden ersten Absätzen der obenstehenden Anmerkung k beschrieben wurde, wurde wiederholt, wobei anstelle von 4-Fluoroanilin Anilin eingesetzt wurde. Auf diese Weise erhielt man 2-Chloro-3-methylchinolin mit einer Ausbeute von 63%, Schmelzpunkt 81–83°C.
Unter Anwendung des Verfahrens, das in den drei letzten Absätzen der obenstehenden Anmerkung k beschrieben wurde, wobei aber anstelle von Methyljodid Ethyljodid eingesetzt wurde, wurde das so gewonnene Produkt mit einer Ausbeute von 41% in das geforderte Ausgangsmaterial in Form eines festen Stoffes umgewandelt. MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 1,39 (t, 3H), 4,40 (q, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,37 (s, 1H).
- m. Das 3-Bromomethyl-1,2-dihydro-1(2-fluoroethyl)chinolin-2-on, das als Alkylierungsmittel verwendet wurde, wurde aus 1,2-Dihydro-3-methylchinolin-2-on unter Anwendung des oben in Anmerkung c beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei aber anstelle von Methyljodid 2-Fluoromethylbromid eingesetzt wurde. Auf diese Weise wurde das erforderliche Ausgangsmaterial mit einer Ausbeute von 46% in Form eines festen Stoffes gewonnen. MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 4,54 (s, 2H), 4,60 (t, 1H), 4,70 (t, 2H), 4,96 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,45–7,65 (m, 3H), 7,90 (s, 1H).
- n. Das 3-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-(2-dimethylaminoethyl)-chinolin-2-onhydrobromid, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen gewonnen:
Natriumhydrid (55%ige Gewichtsdispersion in Mineralöl; 2,88 g) wurde portionsweise einer Suspension von 1,2-Dihydro-2-oxochinolin-3-karbaldehyd (5,19 g) in Dimethylformamid (90 ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur eine Stunde lang gerührt. Es wurde 2-Dimethylaminoethylchloridhydrochlorid (4,8 g) zugesetzt, und das Gemisch wurde für 3 Stunden auf 60°C erhitzt. Das Gemisch wurde gefiltert und zwischen Methylenchlorid und Wasser getrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie gereinigt, wobei ein 4:1-Volumengemisch von Methylenchlorid und Ethanol als Eluierungsmittel eingesetzt wurde. Auf diese Weise erhielt man 1,2-Dihydro-1-(2-dimethylaminoethyl)-2-oxochinolin-3-karbaldehyd (1,64 g, 22%), Schmelzpunkt 98–99°C.
Natriumborohydrid (0,285 g) wurde portionsweise einer Lösung des so gewonnenen Produktes in Methanol (35 ml) zugesetzt, die in einem Eisbad gekühlt wird. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 2 Stunden lang gerührt und dann verdampft. Es wurde eine wäßrige 2-N-Natriumhydroxidlösung (5 ml) zugesetzt, gefolgt von genügend Trocknungsmittel (MgSO₄), um das Gemisch zu trocknen. Das Gemisch wurde gefiltert und verdampft. Auf diese Weise erhielt man 1,2-Dihydro-3-hydroxymethyl-1-(2-dimethylaminoethyl)chinolin-2-on (1,48 g, 92%) in Form eines Schaumes.
Ein Gemisch aus einem Teil (0,74 g) des so gewonnenen Produktes und konzentriertem Bromwasserstoff (48%; 10 ml) wurde 4 Stunden lang auf 75°C erhitzt. Man ließ das Gemisch auf Umgebungstemperatur abkühlen, Ethanol (10 ml) wurde zugesetzt und das Gemisch verdampft. Der Vorgang des Ethanolzusatzes und der Verdampfung des so gewonnenen Gemisches wurde mehrmals wiederholt, um den Bromwasserstoff zu entfernen. Auf diese Weise erhielt man das geforderte Ausgangsmaterial (0,62 g, 53%), Schmelzpunkt 233–238°C (Zersetzung).
- o. Das Produkt wurde folgendermaßen gewonnen: Ein Gemisch aus 4-[5-Fluoro-3-(1,2-dihydro-1-(pivaloyloxymethyl)-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran (0,53 g), wäßriger 2N Natriumhydroxidlösung (0,59 ml) und Ethanol (25 ml) wurde bei Umgebungstemperatur 3 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde verdampft, und der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft, was 4-[5-Fluoro-3-(1,2-dihydro-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran ergab (0,42 g, 82%), Schmelzpunkt 220°C.
Das Ausgangsmaterial wurde durch Reaktion von 6-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-(pivaloyloxymethyl)chinolin-2-on mit 4-[5-Fluoro-3-hydroxyphenyl]-4-methoxytetrahydropyran unter Anwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens hergestellt. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial mit einer Ausbeute von 30% in Form eines festen Stoffes.
MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 1,20 (s, 9H), 1,85 bis 2,07 (m, 4H), 2,98 (s, 3H), 3,78–3,89 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 6,63 (m, 1H), 6,7–6,75 (m, 2H), 6,83 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,58–7,65 (m, 2H), 7,71 (d, 1H).
Das 6-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-(pivaloyloxymethyl)chinolin-2-on, das als Alkylierungsmittel verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:

- Eine Lösung von Zinnamoylchlorid (33,3g) in Methylchlorid (100ml) wurde tropfenweise einer gerührten Lösung von 4-Methylanilin (21,4g), Pyridin (16,2ml) und Methylchlorid (500ml), die in einem Eisbad gekühlt worden war, zugesetzt. Das Gemisch wurde bei 5°C 20 Minuten lang gerührt und konnte sich dann auf Umgebungstemperatur erwärmen. Das Gemisch wurde nacheinander mit Wasser, einer wässrigen 1-N-Chlorwasserstoffsäure, einer gesättigten, wässrigen Natriumbikarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die organische Lösung wurde getrocknet (MgSO₄) und verdampft und ergab N-(4-Tolyl)zinnamid (46g, 97%) als einen festen Stoff.
- MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 2,32 (s, 3H), 6,54 (d, 1H), 7,11–7,52 (m, 10H), 7,73 (d, 1H).
- Ein Gemisch aus einem Teil (5,4g) des so gewonnenen Produktes und Aluminiumchlorid (16,2g) wurde stark erhitzt, bis sich eine braune, zähflüssige Flüssigkeit bildete. Das Gemisch wurde dann 2 Stunden lang auf einem Dampfbad erhitzt. Das Gemisch wurde auf Eis gegossen, und der resultierende feste Stoff wurde ausgefiltert und mit wässriger 2-N-Chlorwasserstoffsäure und Wasser gewaschen. Der feste Stoff wurde getrocknet und in Ethylazetat verrieben. Auf diese Weise erhielt man 1,2-Dihydro-6-methylchinolin-2-on (3,4g) in Form eines festen Stoffes.
- MKR-Spektrum (CD₃SOCD₃, Delta-Werte): 2,33 (s, 3H), 6,44 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,31 (d von d's, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 11,6 (breit s, 1H).
- Unter Anwendung des oben in Anmerkung c beschriebenen Verfahrens wurde das so gewonnene Produkt mit Chloromethylpivalat reagiert, was 1,2-Dihydro-6-methyl-1-(pivaloyloxymethyl)chinolin-2-on in einer Ausbeute von 45% als einen festen Stoff ergab.
- MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 1,18 (s, 9H), 2,41 (s, 3H), 6,31 (s, 2H), 6,85 (d, 1H), 7,16–7,40 (m, 3H), 7,64 (d, 1H).
- Unter Anwendung des oben in Anmerkung a beschriebenen Verfahrens wurde das so gewonnene Produkt bromiert, um das erforderliche Ausgangsmaterial in einer quantitativen Ausbeute in Form eines Öls zu erhalten, das ohne weiteres Reinigen eingesetzt wurde.
- p. Das 6-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-(2-fluoroethyl)chinolin-2-on, das als Alkylierungsmittel eingesetzt wurde, wurde aus 1,2-Dihydro-6-methylchinolin-2-on unter Anwendung der oben in Anmerkung c beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei aber anstelle von Methyljodid 2-Fluoroethylbromid eingesetzt wurde. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial in einer Ausbeute von 48% als einen festen Stoff.
- MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 4,56 (s, 2H), 4,5 bis 4,9 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 7,3–7,8 (m, 4H).
- q. Das Produkt wurde durch Alkylierung von 4-[5-Fluoro-3-(1,2-dihydro-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxy-tetrahydropyran (Beispiel 6, Verbindung Nr. 15) mit Benzylbromid unter Anwendung des oben in Anmerkung c beschriebenen Verfahrens hergestellt. Das Produkt zeigte folgende charakteristische MKR-Signale (CDCl₃, Delta-Werte): 1,80–2,01 (m, 4H), 2,96 (s, 3H), 3,75–3,87 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 5,57 (s, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,7–6,84 (m, 3H), 7,18–7,37 (m, 6H), 7,49 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,75 (d, 1H).
- r. Das 4-[2,5-Difluoro-3-hydroxyphenyl]-4-methoxytetrahydropyran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:
- Unter Anwendung des Verfahrens, das im ersten Absatz der Anmerkung c unter Tabelle I im Beispiel 2 beschrieben wurde, wurde 1-Bromo-2,3,5-trifluorobenzol mit Benzylalkohol reagiert, das so gewonnene Produkt wurde mit n-Butyllithium reagiert, und die resultierende metallorganische Verbindung wurde mit Tetrahydropyran-4-on reagiert. Auf diese Weise erhielt man 4-(3-Benzoyloxy-2,5-difluorophenyl)-4-hydroxytetrahydropyran in einer Ausbeute von 16% als Öl.
- MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 1,36–1,41 (d, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,96–2,08 (m, 2H), 3,5–3,66 (m, 4H), 4,78 (s, 2H), 6,32–6,38 (m, 1H), 6,39–6,5 (m, 1H), 7,0 bis 7,1 (m, 5H).
- Unter Anwendung der Verfahren, die im dritten und vierten Absatz der untenstehenden Anmerkung s beschrieben werden, wurde das so gewonnene Produkt methyliert und die Benzylgruppe hydrogenolysiert. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial in einer Ausbeute von 53% als Öl.
- MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 2,0–2,06 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,72–3,77 (m, 4H), 6,3–6,4 (m, 1H), 6,5–6,6 (m, 1H), 9,38 (s, 1H).
- s. Das Produkt zeigte folgende charakteristische MKR-Signale (CD₃SOCD₃): 1,9–2,0 (m, 4H), 2,9 (s, 3H), 3,6 bis 3,8 (m, 4H), 5,55 (s, 2H), 7,1–7,3 (m, 1H), 7,4 (s, 2H), 7,9–8,3 (m, 3H), 9,0 (s, 2H).
- Das 4-(3-Hydroxy-5-trifluoromethylphenyl)-4-methoxytetrahydropyran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:
- Natriumhydrid (55%ige Gewichtsdispersion in Mineralöl; 4,36g) wurde portionsweise einem Gemisch aus Benzylalkohol (9,82ml) und Dimethylacetamid (136ml), das in einem Eisbad gekühlt worden war, zugesetzt. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 1,5 Stunden lang gerührt und dann wieder in einem Eisbad gekühlt. Eine Lösung von 3-Fluoro-5-trifluoromethylbromobenzol (22,1g) in Dimethylacetamid (136ml) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 2 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde verdampft, und der Rückstand wurde zwischen Diethylether und Wasser getrennt. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie unter Verwendung von Hexan als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 3-Benzoyloxy-5-trifluoromethylbromobenzol (23,1g, 77%) als eine farblose Flüssigkeit.
- MKR-Spektrum: 5,07 (s, 2H), 7,15–7,35 (3 s's, 3H), 7,36 bis 7,42 (m, 5H).
- Eine Lösung von n-Butyllithium (25,9ml einer 1,6-M-Lösung in Hexan) wurde tropfenweise einer Lösung eines Teils (13,75g) der so gewonnenen Verbindung in Tetrahydrofuran (150ml), die auf –70°C gekühlt worden war, zugesetzt. Das Gemisch wurde bei dieser Temperatur 1 Stunde lang gerührt. Eine Lösung von Tetrahydropyran-4-on (4,15g) in Tetrahydrofuran (5ml) wurde tropfenweise zugesetzt, und das Gemisch wurde eine Stunde lang bei –70°C gerührt, anschließend konnte es sich auf 0°C erwärmen. Eine gesättigte, wässrige Ammoniumchloridlösung (100ml) wurde zugesetzt und das Gemisch mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie unter Anwendung eines 4:1-Volumengemischs von Toluol und Ethylazetat als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 4-(3-Benzoyloxy-5-trifluoromethylphenyl)-4-hydroxytetrahydropyran (11,5g, 79%) als einen festen Stoff.
- MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 1,6–1,72 (m, 2H), 2,05 bis 2,25 (m, 2H), 3,6–4,0 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 7,1 bis 7,5 (m, 8H).
- Natriumhydrid (55%ige Gewichtsdispersion in Mineralöl; 0,262g) wurde einem Gemisch aus einer Portion (1,92g) des so gewonnenen Produktes und Dimethylformamid (12ml), das auf –5°C gekühlt worden war, zugesetzt. Das Gemisch wurde 30 Minuten bei –5°C gerührt. Methyljodid (0,38ml) wurde tropfenweise zugesetzt, und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 90 Minuten lang gerührt. Das Gemisch wurde auf Eis gegossen und mit Diethylether extrahiert.
- Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie unter Verwendung eines 10:1-Volumengemischs von Toluol und Ethylazetat als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise wurde 4-(3-Benzoyloxy-5-trifluoromethylphenyl)-4-methoxytetrahydropyran (1,76g, 88%) in Form eines Öls gewonnen.
- Ein Gemisch des so gewonnenen Produkts, 10% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (0,32g) und Isopropanol (25ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 2 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde gefiltert und das Filtrat verdampft, was das erforderliche Ausgangsmaterial ergab (1,14 Gramm, 89%), Schmelzpunkt 132°C–134°C.
- MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 1,9–2,1 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,8–4,0 (m, 4H), 5,95 (s, 1H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (s, 1H).
- t. Das Produkt zeigte folgende charakteristische MKR-Signale (CD₃SOCD₃, Delta-Werte): 0,9–1,1 (t, 3H), 1,8 bis 2,0 (m, 4H), 2,9–3,1 (q, 2H), 3,6–3,8 (m, 4H), 5,5 (s, 2H), 7,1–7,4 (m, 3H), 7,9–8,0 (m, 1H), 8,1–8,2 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 8,5 (s, 2H).
- Das 4-Ethoxy-4-(3-hydroxy-5-trifluoromethylphenyl)-tetrahydropyran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:
- Pulverisiertes Kaliumhydroxid (1,5g) wurde einer Lösung von 4-(3-Benzoyloxy-5-trifluoromethylphenyl)-4-hydroxytetrahydropyran (2,17g) in Dimethylsulfoxid (15ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 10 Minuten lang gerührt. Ethyljodid (1,24ml) wurde zugesetzt, und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 4 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde auf ein Gemisch aus Diethylether und Eis gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie unter Verwendung eines 10:1-Volumengemischs von Toluol und Ethylazetat als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 4-(3-Benzoyloxy-5-trifluoromethylphenyl)-4-ethoxytetrahydropyran (1,75g, 74%) als ein Öl.

MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 1,1–1,2 (t, 3H), 1,8 bis 2,1 (m, 4H), 3,0–3,1 (q, 2H), 3,75–3,95 (m, 4H), 5,1 (s, 2H), 7,1–7,5 (m, 8H).

Ein Gemisch aus dem so gewonnenen Produkt, 10% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (0,35 g) und Isopropanol (25 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 3,5 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde gefiltert und verdampft. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial (1,3 g, 97%) als ein Öl.

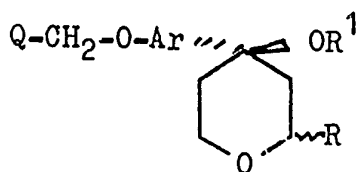
MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 1,1–1,2 (t, 3H), 1,9 bis 2,1 (m, 4H), 3,05–3,15 (t, 2H), 3,8–4,0 (m, 4H), 7,0 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 7,2 (s, 1H).

- u. Die Alkylierungsreaktion wurde nicht bei Umgebungstemperatur, sondern bei –20°C und unter Verwendung von Natriumhydrid (55%ige Gewichtsdispersion in Mineralöl) anstelle von Kaliumkarbonat als Base ausgeführt.
- v. Das Produkt zeigt folgende charakteristische MKR-Signale (CDCl₃, Delta-Werte): 1,7, 2,25 (m, 4H), 3,0 (s, 3H), 3,6–4,0 (m, 4H), 4,75 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 6,5 bis 6,85 (m, 3H), 7,75–7,95 (m, 1H), 8,0–8,25 (m, 2H), 8,85 (m, 2H).

Beispiel 7

Unter Anwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens wurde das entsprechende Alkylhalid mit dem entsprechenden Phenol reagiert, was die in der folgenden Tabelle beschriebenen Verbindungen ergab:

Tabelle III



Bsp. 7 Verb. Nr.	Q	Ar	R ¹ R	Ausbeute (%)	Schm.- punkt (°C)
1 ^a	1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-chinolin-6-yl	5-Fluoro-1,3-phenylen	Me Alpha-Me	54	Schaum
2 ^b	1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-chinolin-6-yl	5-Fluoro-1,3-phenylen	Me Beta-Me	41	Öl
3 ^c	1,2-Dihydro-1-ethyl-2-oxo-chinolin-6-yl	5-Fluoro-1,3-phenylen	Me Alpha-Me	50	Öl
4 ^d	1,2-Dihydro-1-ethyl-2-oxo-chinolin-6-yl	5-Fluoro-1,3-phenylen	Me Beta-Me	73	Schaum
5	1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-chinolin-3-yl	5-Fluoro-phenylen	Me Alpha-Me	73	121 bis 122
6 ^e	1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-chinolin-6-yl	5-Amino-1,3-phenylen	Me Alpha-Me	39	Schaum
7 ^f	1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxo-chinolin-6-yl	5-Ureido-1,3-phenylen	Me Alpha-Me	70	191

Anmerkungen

- a. (2RS,4SR)-4-(5-Fluoro-3-hydroxyphenyl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran mit den 2-Methyl- und 4-Methoxygruppen in trans-Beziehung wurden als das entsprechende Phenol verwendet.
Das Produkt zeigte folgende charakteristische MKR-Signale (CDCl₃, Delta-Werte): 0,97 (d, 3H), 1,32 (d von d's, 1H), 1,63–1,80 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,57 bis 3,73 (m, 3H), 4,88 (s, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,5–6,62 (m, 3H), 7,15–7,5 (m, 4H).
- b. (2SR,4SR)-4-(5-Fluoro-3-hydroxyphenyl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran mit den 2-Methyl- und 4-Methoxygruppen in cis-Beziehung wurden als das entsprechende Phenol verwendet.
Das Produkt zeigte folgende charakteristische MKR-Signale (CDCl₃, Delta-Werte): 1,19 (d, 3H), 1,61 (d von d's, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,2–2,34 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,32 bis 3,49 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,66 (m, 1H), 6,7–6,8 (m, 2H), 6,83 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,6–7,7 (m, 3H).
- c. Das Produkt zeigte folgende charakteristische MKR-Signale (CDCl₃, Delta-Werte): 0,97 (d, 3H), 1,14 (t, 3H), 1,32 (d von d's, 1H), 1,60–1,80 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 3,56–3,73 (m, 3H), 4,15 (q, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,39 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,59 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,35–7,48 (m, 3H).
Das 6-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-ethylchinolin-2-on, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde aus 1,2-Dihydro-6-methylchinolin-2-on unter Anwendung der Verfahren gewonnen, die in Anmerkung c unter Tabelle II in Beispiel 6 beschrieben wurden, wobei aber anstelle von Methyljodid Ethyljodid verwendet wurde. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial mit einer Ausbeute von 21% in Form eines Öls.
MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 1,38 (t, 3H), 4,35 (q, 2H), 4,57 (s, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,1–7,6 (m, 3H).
- d. Das Produkt zeigte folgende charakteristische MKR-Signale (CDCl₃, Delta-Werte): 1,20 (d, 3H), 1,37 (t, 3H), 1,62 (d von d's, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,21–2,38 (m, 2H), 2,90 (s, 3H), 3,3–3,5 (m, 2H), 3,96 (m, 1H), 4,37 (q, 2H), 5,10 (s, 2H), 6,65–6,85 (m, 4H), 7,38–7,48 (m, 1H), 7,59–7,72 (m, 3H).
- e. Das Produkt zeigte folgende charakteristische MKR-Signale (CD₃SOCD₃/CF₃CO₂D/CD₃CO₂D): 1,0 (d, 3H), 1,1–2,25 (m, 4H), 2,9 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,6–4,0 (m, 3H), 5,25 (s, 2H), 6,65 (d, 1H), 6,9–7,2 (m, 3H), 7,45–8,05 (m, 4H).
(2RS,4SR)-4-(5-(N-Benzylidenamino)-3-hydroxyphenyl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran wurde als phenolisches Ausgangsmaterial verwendet, und das so gewonnene Produkt wurde bei Umgebungstemperatur 12 Stunden lang mit wässrigem 2-N-Chlorwasserstoff gerührt. Das Gemisch wurde durch den Zusatz von wässriger 2-N-Natriumhydroxidlösung neutralisiert und mit Diethylether extrahiert. Die organische

Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie gereinigt, wobei Ethylazetat als Eluierungsmittel verwendet wurde. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Produkt mit einer Ausbeute von 39%. Das (2RS,4SR)-4-[5-(N-Benzylidenamino)-3-hydroxyphenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran-Ausgangsmaterial wurde folgendermaßen gewonnen:

Unter Anwendung des Verfahrens, das im ersten Absatz der Anmerkung c unter Tabelle I in Beispiel 2 beschrieben wurde, wurde Benzylalkohol mit 3,5-Dinitroiodobenzen reagiert und ergab 3-Benzoyloxy-5-nitroiodobenzen mit einer Ausbeute von 54%, Schmelzpunkt 79°C – 80°C .

Unter Anwendung eines ähnlichen Verfahrens, wie es in Anmerkung c unter Tabelle I im Beispiel 2 beschrieben wurde, mit der Ausnahme, daß die Reaktion bei -110°C ausgeführt wurde, wurde das so gewonnene Produkt mit n-Butyllithium reagiert, und das so gebildete metallorganische Reagens wurde mit 2-Methyltetrahydropyran-4-on (Reaktionsgemisch wurde bei -100°C 30 Minuten lang gerührt und konnte sich dann auf Umgebungstemperatur erwärmen) reagiert, was 4-(3-Benzoyloxy-5-nitrophenyl)-4-hydroxy-2-methyltetrahydropyran als ein Gemisch von Diastereoisomeren ergab. Das auf diese Weise gebildete Gemisch von Isomeren wurde durch Chromatographie getrennt, wobei ein 4:1-Volumengemisch und Diethylether und Petrolether (Siedepunkt 40°C – 60°C) als Eluierungsmittel verwendet wurde. Jedes Isomer wurde unter den in dieser Anmerkung beschriebenen Bedingungen methyliert. Auf diese Weise erhielt man ein weniger polares Diastereoisomer, (2RS,4SR)-4-(3-Benzoyloxy-5-nitrophenyl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran mit einer Ausbeute von 16% aus 3-Benzoyloxy-5-nitroiodobenzen, Schmelzpunkt 85°C – 86°C , und ein stärker polares Diastereoisomer, das (2RS,4RS)-Isomer, mit einer Ausbeute von 22%, Schmelzpunkt 106°C – 107°C .

Ein Gemisch aus dem so gewonnenen weniger polaren Isomer (1,5g), 5% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (0,3g) und Ethanol (25ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 2 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde gefiltert und das Filtrat verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie unter Verwendung eines 1:1-Volumengemisches von Toluol und Ethylazetat als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man (2RS,4SR)-4-[5-Amino-3-hydroxyphenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran (0,83g, 84%) als ein Öl.

Ein Gemisch aus dem so gewonnenen Produkt (0,8g), Benzaldehyd (0,55g), Magnesiumsulfat (1g) und Methylenchlorid (10ml) wurde bei Umgebungstemperatur 12 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde gefiltert und das Filtrat verdampft. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial in einer quantitativen Ausbeute als Öl.

- f. Dieses Produkt wurde durch Reaktion des oben gewonnenen Produktes mit Natriumcyanat auf folgende Weise gewonnen: Natriumcyanat (0,085g) wurde portionsweise einem Gemisch aus (2RS,4SR)-4-[5-Amino-3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran (0,23g), wäßrigem 2-N-Chlorwasserstoff (0,5ml), Wasser (3ml) und Ethanol (2ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 12 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde verdampft und der Rückstand zwischen Ethylazetat und Wasser getrennt. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO_4) und verdampft, und der Rückstand wurde in Methylenchlorid verrieben. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Produkt in einer Ausbeute von 70%.

Beispiel 8

Unter Anwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens wurde 6-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on mit 4-(3-Hydroxyphenyl)-4-methoxy-2,2-dimethyltetrahydropyran reagiert und ergab 4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxy-2,2-dimethyltetrahydropyran mit einer Ausbeute von 83%.

MKR-Spektrum (CDCl_3 , Delta-Werte): 1,2 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,75 (d, 1H), 1,9–2,1 (m, 3H), 2,95 (s, 2H), 3,69 bis 3,79 (m, 4H), 3,99–4,11 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 6,7 bis 6,8 (d, 1H), 6,89–7,1 (m, 3H), 7,1–7,5 (m, 2H), 7,6–7,8 (m, 3H).

Das 4-(3-Hydroxyphenyl)-4-methoxy-2,2-dimethyltetrahydropyran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:

Ein Gemisch aus 2,3-Dihydro-2,2-dimethylpyran-4-on (2,72g, J. Org. Chem., 1963, 687), 10% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (0,27g) und Ethanol (80ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 6 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde gefiltert und das Filtrat verdampft. Auf diese Weise erhielt man 2,2-Dimethyltetrahydropyran-4-on (2,05g, 74%) als eine Flüssigkeit. (IR-Spektrum 1730cm^{-1}).

Unter Anwendung des Verfahrens, das im zweiten Absatz der Anmerkung c unter Tabelle I mit Beispiel 2 beschrieben wurde, wurde 3-Benzoyloxybromobenzen (1,34g) mit 2,2-Dimethyltetrahydropyran-4-on (0,65g) reagiert und ergab 4-(3-Benzoyloxyphenyl)-4-hydroxy-2,2-dimethyltetrahydropyran (1,14g, 72%) in Form eines Öls.

Unter Anwendung des Verfahrens, das im zweiten Absatz der Anmerkung s unter der Tabelle II im Beispiel 6 in dem Teil beschrieben wird, der sich mit der Herstellung der Ausgangsstoffe beschäftigt, wurde das so gewonnene Produkt mit Methyljodid reagiert und ergab 4-(3-Benzoyloxyphenyl)-4-methoxy-2,2-dimethyltetrahydropyran (1,06g, 89%) in Form eines Öls.

MKR-Spektrum (CDCl_3 , Delta-Werte): 1,18 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,71 (d, 1H), 1,93–2,03 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,66 bis 3,77 (m, 1H), 3,94–4,10 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,15–7,46 (m, 6H).

Ein Gemisch aus dem so gewonnenen Produkt, 10% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (0,44g) und Isopropanol (45ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 3 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde gefiltert und das Filtrat verdampft, was das erforderliche Ausgangsmaterial (0,74g, 96%) ergab, das ohne weiteres Reinigen verwendet wurde.

Beispiel 9

Unter Anwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens wurde 3-(2-Pyridyl)prop-2-yn-1-ylbromidhydrobromid mit (2RS,3SR)-3-(3-Hydroxyphenyl)-3-methoxy-2-methyltetrahydrofuran reagiert und ergab (2RS,3SR)-3-Methoxy-2-methyl-3-[3-(2-pyridyl)prop-2-yn-1-yloxy]phenyltetrahydrofuran mit einer Ausbeute von 90% in Form eines Öls.

MKR-Spektrum (CDCl_3 , Delta-Werte): 1,19 (d, 3H), 2,49 (t, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,72 (q, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,95 (s, 2H), 6,85–7,5 (m, 8H).

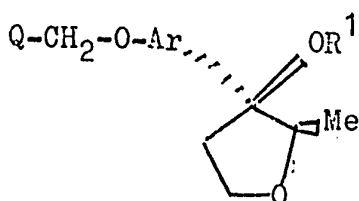
Das (2RS,3SR)-3-(3-Hydroxyphenyl)-3-methoxy-2-methyltetrahydrofuran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:

Das Verfahren, das in dem Abschnitt von Beispiel 1 beschrieben wird, der sich mit der Herstellung der Ausgangsstoffe beschäftigt, wurde wiederholt, wobei aber anstelle von Tetrahydropyran-4-on 2-Methyltetrahydrofuran-3-on eingesetzt wurde. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial mit einer Ausbeute von 54%, Schmelzpunkt 170°C – 171°C ; die 2-Methyl- und 3-Methoxygruppen sind dabei in cis-Beziehung.

Beispiel 10

Unter Anwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens wurde das entsprechende Alkylbromid mit dem entsprechenden Phenol reagiert und ergab die Verbindungen, die in der folgenden Tabelle beschrieben werden:

Tabelle IV



Bsp. 10 Verb. Nr.	Q	Ar	R ¹	Ausbeute (%)	Schmelz- punkt (°C)
1	6-Chinoxaliny	1,3-Phenylen	Me	82	89-90
2	1,2-Dihydro-1- methyl-2-oxochi- nolin-6-yl	1,3-Phenylen	Me	75	120
3	1,2-Dihydro-1- methyl-2-oxochino- lin-5-yl	1,3-Phenylen	Me	65	43-53
4 ^a	1,2-Dihydro-1- methyl-2-oxochi- nolin-7-yl	1,3-Phenylen	Me	41	Öl
5 ^b	1,2-Dihydro-1- methyl-2-oxo- chinolin-6-yl	5-Fluoro- 1,3-phenylen	Et	61	110-112
6 ^c	1,2-Dihydro-1- methyl-2-oxo- chinolin-6-yl	5-Fluoro- 1,3-phenylen	Me	78	115-122
7 ^d	1,2-Dihydro-1- ethyl-2-oxochi- nolin-6-yl	5-Fluoro- 1,3-phenylen	Me	78	Öl

Anmerkungen

- a. Das Produkt zeigte folgende charakteristische MKR-Signale (CDCl₃, Delta-Werte): 1,19 (d, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 6,6-7,5 (m, 9H).
- b. Das (2RS, 3SR)-3-Ethoxy-3-(5-fluoro-3-hydroxyphenyl)-2-methyltetrahydrofuran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:
Ein Grignard-Reagens wurde durch Erhitzen eines Gemisches von 3-Benzyl-5-fluorophenylbromid (4,2g), Magnesiumpulver (0,365g) und Tetrahydrofuran (10ml) auf 40°C für die Dauer von einer Stunde hergestellt. Das Reagens wurde auf Umgebungstemperatur gekühlt, und 2-Methyltetrahydrofuran-3-on (116ml) wurde tropfenweise zugesetzt. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 3 Stunden lang gerührt und dann zwischen Ethylazetat und Wasser getrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatografie gereinigt, wobei Methylchlorid und Diethylether in einem Volumengemisch von 19:1 als Eluierungsmittel eingesetzt wurden. Auf diese Weise erhielt man (2RS, 3SR)-3-(3-Benzyl-5-fluorophenyl)-3-hydroxy-2-methyltetrahydrofuran (2,3g, 64%), Schmelzpunkt 83°C-84°C; wobei die 2-Methyl- und die 3-Hydroxygruppen in cis-Beziehung waren. Ein Teil (1,1g) des so hergestellten Produktes wurde mit Ethyljodid unter Anwendung des Verfahrens reagiert, das im zweiten Absatz der Anmerkung b unter Tabelle II im Beispiel 6 beschrieben wurde. Auf diese Weise erhielt man (2RS, 3SR)-3-(3-Benzyl-5-fluorophenyl)-3-ethoxy-2-methyltetrahydrofuran (0,82g, 68%) als ein Öl.
- c. Ein Gemisch aus dem so gewonnenen Produkt, 10% Palladium-auf-Aktivkohle (0,1g) und Ethanol (5ml) wurde unter Umgebungstemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre 4 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde gefiltert und verdampft. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial (0,54g, 92%), Schmelzpunkt 136°C-137°C.
- d. Das (2RS, 3SR)-3-(5-Fluoro-3-Hydroxyphenyl)-3-methoxy-2-methyltetrahydrofuran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:
Die oben in Anmerkung b beschriebenen Verfahren wurden wiederholt, wobei aber anstelle von Ethyljodid Methyljodid im Alkylierungsschritt eingesetzt wurde. Das erforderliche Ausgangsmaterial wurde mit einer Gesamtausbeute von 45% gewonnen, Schmelzpunkt 148°C-152°C.
- e. Das Produkt zeigte folgende charakteristischen MKR-Signale (CDCl₃, Delta-Werte): 1,21 (d, 3H), 1,36 (t, 3H), 2,5 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,7 (q, 1H), 4,05 (q, 2H), 4,4 (q, 2H), 5,1 (s, 2H), 6,5 (m, 8H).

Beispiel 11

Ein Gemisch aus 4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-hydroxytetrahydropyran (0,25g), Natriumhydrid (60%ige Gewichtsdispersion in Mineralöl, 0,06g) und Dimethylformamid (20ml) wurde bei Umgebungstemperatur 30 Minuten lang gerührt. Es wurde Allylbromid (61 ml) zugesetzt und das Gemisch bei Umgebungstemperatur 36 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde zwischen Ethylazetat und einer gesättigten, wäßrigen Ammoniumchloridlösung getrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatografie gereinigt, wobei ein 4:1-Volumengemisch aus Methylchlorid und Diethylether als Eluierungsmittel eingesetzt wurde. Auf diese Weise erhielt man 4-Allyloxy-4-[3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]tetrahydropyran (0,17g, 61%) als Öl.

MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 2,0 (m, 4H), 3,5 bis 4,0 (m, 6H), 3,72 (s, 3H), 5,10 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,28 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 6,6-7,5 (m, 9H).

Das 4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)-phenyl]-4-hydroxytetrahydropyran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:
Unter Anwendung des Grignard-Reaktionsverfahrens, das in dem Teil von Beispiel 1 beschrieben wird, der sich mit der Herstellung der Ausgangsstoffe beschäftigt, wurde 3-Benzyl-oxylbromobenzen mit Tetrahydropyran-4-on reagiert, um 4-(3-Benzyl-5-fluorophenyl)-4-hydroxytetrahydropyran mit einer Ausbeute von 77% zu ergeben, Schmelzpunkt 84°C-86°C.

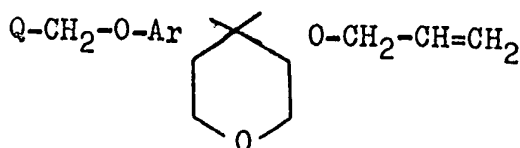
Ein Gemisch aus dem so hergestellten Produkt (1 g), Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (0,1 g) und Ethanol (10 ml) wurde unter zwei Atmosphären Wasserstoff sechs Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde gefiltert und das Filtrat verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatografie unter Verwendung eines 50:50:1-Volumengemischs von Methylenchlorid, Diethylether und Methanol als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 4-Hydroxy-4-(3-hydroxyphenyl)tetrahydropyran (0,325 g, 48%), Schmelzpunkt 165°C–169°C.

Unter Anwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens wurde das so hergestellte Produkt mit 6-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on reagiert und ergab das erforderliche Ausgangsmaterial mit einer Ausbeute von 70%, Schmelzpunkt 165°C–167°C.

Beispiel 12

Unter Anwendung des im Beispiel 11 beschriebenen Verfahrens wurde das Allylbromid mit dem entsprechenden 4-Hydroxytetrahydropyran reagiert und ergab die in der folgenden Tabelle beschriebenen Verbindungen:

Tabelle V



Bsp. 12 Verb. Nr.	Q	Ar	Ausbeute (%)	Schmelz- punkt (°C)
1 ^a	1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-yl	5-Fluoro-1,3-phenylen	51	Öl
2 ^b	1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-yl	5-Trifluoromethyl-1,3-phenylen	99	Öl

Anmerkungen

- a) Das Produkt zeigte folgende charakteristische MKR-Signale (CDCl₃, Delta-Werte): 1,85–2,10 (m, 4H), 3,54–3,64 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,75–4,00 (s, 4H), 5,10–5,25 (m, 4H), 5,75–5,97 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,73–6,84 (m, 3H), 7,37–7,43 (m, 1H), 7,59–7,68 (m, 3H).
Das 4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)-5-fluorophenyl]-4-hydroxytetrahydropyran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:
Unter Anwendung des Verfahrens, das im letzten Absatz der Anmerkung c unter Tabelle I in Beispiel 2 beschrieben wird, wurde 4-(3-Benzyloxy-5-fluorophenyl)-4-hydroxytetrahydropyran hydrogenolysiert und ergab 4-(5-Fluoro-3-hydroxyphenyl)-4-hydroxytetrahydropyran mit einer Ausbeute von 79%, Schmelzpunkt 158°C–160°C.
Unter Anwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens wurde das so hergestellte Produkt mit 6-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on reagiert und ergab das erforderliche Ausgangsmaterial mit einer Ausbeute von 72% als einen festen Stoff.
MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 1,74 (breit, 1H), 2,04 bis 2,22 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,81–4,0 (m, 4H), 5,10 (s, 2H), 6,6 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,95 (t, 1H), 7,35–7,43 (m, 1H), 7,54–7,70 (m, 3H).
- b) Das Produkt zeigte die folgenden charakteristischen MKR-Signale (CDCl₃, Delta-Werte): 1,9–2,1 (m, 4H), 3,56 bis 3,59 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,85–3,95 (m, 4H), 5,0 bis 5,3 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,1–5,31 (m, 1H), 6,71–6,76 (m, 1H), 7,1–7,69 (m, 7H).
Das 4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)-5-trifluoromethylphenyl]-4-hydroxytetrahydropyran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:
Unter Anwendung des Verfahrens, das im letzten Absatz der Anmerkung s unter Tabelle II in Beispiel 6 beschrieben wurde, wurde 4-(3-Benzyloxy-5-trifluoromethylphenyl)-4-hydroxytetrahydropyran hydrogenolysiert und ergab 4-Hydroxy-4-(3-hydroxy-5-trifluoromethylphenyl)tetrahydropyran mit einer Ausbeute von 90% als Öl.
Unter Anwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens wurde das so gewonnene Produkt mit 6-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on reagiert und ergab das Ausgangsmaterial mit einer Ausbeute von 70%.
MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 1,64–1,69 (d, 2H), 1,93 (s, 1H), 2,09–2,25 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,88–3,99 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 6,7–6,75 (d, 1H), 7,26 bis 7,7 (m, 6H).

Beispiel 13

Eine Lösung von 4-[5-Fluoro-3-(2-propynyloxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran (0,26 g) in Azetonitril (1,5 ml) wurde einem Gemisch aus 3-Jodopyridin (0,21 g), bis(Triphenylphosphin)palladiumchlorid (0,01 g), Triethylamin (0,15 ml), Kupfer(I)-jodid (0,01 g) und Azetonitril (1,5 Millimeter) zugesetzt, und das Gemisch wurde 4 Stunden lang gerührt und auf 60°C erhitzt. Das Gemisch wurde auf Umgebungstemperatur gekühlt und zwischen Ethylazetat und Wasser getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatografie gereinigt, wobei ein 3:1-Volumengemisch aus Hexan und Ethylazetat als Eluierungsmittel verwendet wurde. Auf diese Weise erhielt man 4-[5-Fluoro-3-(3-(3-pyridyl)prop-2-ynyloxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran (0,25 g, 74%), Schmelzpunkt 82°C–83°C.
Das 4-[5-Fluoro-3-(2-propynyloxy)-4-methoxytetrahydropyran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:

Ein Gemisch aus 4-(5-Fluoro-3-hydroxyphenyl)-4-methoxytetrahydropyran (5,34 g), Propargylbromid (80% in Toluol, 4,46 ml), Kaliumcarbonat (5,52 g) und Azeton (150 ml) wurde gefiltert und verdampft. Der Rückstand wurde zwischen Ethylazetat und Wasser getrennt. Die organische Phase wurde mit Wasser und mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatografie unter Verwendung eines 2:1-Volumengemischs von Ethylazetat und Hexan als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial (5,77 g, 91%), Schmelzpunkt 71°C–72°C.

Beispiel 14

Das im Beispiel 13 beschriebene Verfahren wurde wiederholt, wobei anstelle von 3-Jodopyridin 3-Chloro-2-jodopyridin eingesetzt wurde. Auf diese Weise erhielt man 4-[3-(3-chloropyrid-2-yl)prop-2-ynyloxy]-5-fluorophenyl]-4-methoxytetrahydropyran mit einer Ausbeute von 59%, Schmelzpunkt 80°C–82°C.

Das 3-Chloro-2-jodopyridin, das als Ausgangsmaterial eingesetzt wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:

Ein Gemisch aus 2,3-Dichloropyridin (0,74 g) einer gesättigten Lösung von Natriumjodid in einem Gemisch aus Methyläthylketon (20 ml) und Wasser (1 ml) wurde auf Rücklauf erhitzt und wäßrige Jodwasserstoffsäure (55%, 0,5 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde auf Rücklauf 16 Stunden lang erhitzt, auf Umgebungstemperatur abgekühlt, gefiltert und verdampft. Der Rückstand wurde in Wasser (10 Milliliter) aufgelöst, und die Lösung wurde durch den Zusatz von Natriumhydroxidpellets auf einen pH-Wert von 11 basisch gestellt. Die basische Lösung wurde mit Ethylazetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und verdampft, was das erforderliche Ausgangsmaterial als ein Öl ergab (0,66 g, 55%), das ohne weiteres Reinigen verwendet wurde.

Beispiel 15

Das im Beispiel 13 beschriebene Verfahren wurde wiederholt, wobei anstelle von 3-Jodopyridin 1-Jodoisochinolin (Chem. Bull. Pharm. Jap., 1982, 30, 1731) verwendet wurde. Auf diese Weise erhielt man 4-[5-Fluoro-3-(3-(1-isochinolinyl)prop-2-ynyloxy)phenyl]-4-methoxytetrahydropyran in einer Ausbeute von 67% in Form eines Öls.

MKR-Spektrum (CDCl_3 , Delta-Werte): 1,8–2,1 (m, 4H), 2,9 (s, 3H), 3,7–3,9 (m, 4H), 5,1 (s, 2H), 6,7–7,9 (m, 7H), 8,25 (d, 1H), 8,5 (d, 1H).

Beispiel 16

Unter Anwendung des im Beispiel 11 beschriebenen Verfahrens wurde 4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-yl-methoxy)-5-trifluoromethylphenyl]-4-hydroxytetrahydropyran mit Methyljodid reagiert, was 4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-yl-methoxy)-5-trifluoromethylphenyl]-4-methoxytetrahydropyran mit einer Ausbeute von 95% ergab, Schmelzpunkt 103°C.

Beispiel 17

Unter Anwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens wird 6-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on mit (2RS,4RS)-4-[3-Amino-5-hydroxyphenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran reagiert, was (2RS,4RS)-4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethylamino)-5-hydroxyphenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran mit einer Ausbeute von 46% als ein Öl ergab.

NKR-Spektrum (CD_3SOCD_3 , Delta-Werte): 1,05 (d, 3H), 1,1 bis 2,4 (m, 4H), 2,8 (s, 3H), 3,0–3,5 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,6–3,9 (m, 1H), 4,35 (d, 2H), 5,95–6,3 (m, 3H), 6,65 (d, 1H), 7,4–7,75 (m, 3H), 7,9 (d, 1H), 8,9 (m, 1H).

Das (2RS,4RS)-4-[3-Amino-5-hydroxyphenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:

Ein Gemisch aus (2RS,4RS)-4-[3-Benzoyloxy-5-nitrophenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran (1 g), 5% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (0,1 g), Ethanol (10 ml) und Methylenchlorid (10 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 2 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde gefiltert und das Filtrat verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatografie gereinigt, wobei ein 1:1-Volumengemisch von Toluol und Ethylazetat als Eluierungsmittel verwendet wurde. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial (0,67 g, 99%) als Öl.

MKR-Spektrum (CDCl_3 , Delta-Werte): 1,2 (d, 3H), 1,4–2,5 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 3,25–4,15 (m, 6H), 6,0–6,5 (m, 3H).

Beispiel 18

Unter Anwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens wurde 6-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on mit (3RS,4SR)-3-Hydroxy-4-(3-hydroxyphenyl)-4-methoxytetrahydropyran reagiert und ergab (3RS,4SR)-4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-3-hydroxy-4-methoxytetrahydropyran mit einer Ausbeute von 84%, Schmelzpunkt 62°C–66°C).

MKR-Spektrum (CDCl_3 , Delta-Werte): 1,85 (m, 1H), 2,5 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,72 bis 4,25 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 6,66–7,72 (m, 9H).

Das (3RS,4SR)-3-Hydroxy-4-(3-hydroxyphenyl)-4-methoxytetrahydropyran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:

Ein Gemisch aus 4-Hydroxy-4-(3-benzoyloxyphenyl)tetrahydropyran (12,5 g), 5-Ångström-Molekularsieben (80 g) und Toluol (90 ml) wurde 9 Stunden lang auf 80°C erhitzt. Das Gemisch wurde gefiltert, und der Rückstand wurde nacheinander mit Toluol und Azeton gewaschen. Das Filtrat und die Auswaschungen wurden kombiniert und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatografie unter Verwendung von Methylenchlorid als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man 2,3-Dihydro-4-(3-benzoyloxyphenyl)-6H-pyran (10,5 g, 88%) in Form eines Öls.

m-Chloroperbenzoesäure (2,42 g) wurde einer gerührten Suspension eines Teils (2,5 g) des so hergestellten Produktes, von Natriumbikarbonat (1,18 g) und Methylenchlorid (30 ml), die auf 0°C gekühlt worden war, zugesetzt, und das Gemisch wurde 1 Stunde lang bei 0°C und anschließend bei Umgebungstemperatur 15 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde gefiltert, und der Rückstand wurde mit Methylenchlorid gewaschen. Das kombinierte Filtrat und die Auswaschungen wurden mit verdünnter, wäßriger Natriumhydroxidlösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und verdampft. Das so gewonnene Epoxid (2,3 g, 90%) wurde ohne weiteres Reinigen verwendet.

Das in Tet. Let., 1968, 24, 1755, beschriebene Verfahren wurde dazu genutzt, das oben hergestellte Epoxid mit Natriumhydroxid zu reagieren. Das so gewonnene Produkt wurde durch Kolonnenchromatografie unter Verwendung eines 4:1-Volumengemisches von Methylenchlorid und Diethylether als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man (3RS,4SR)-3,4-Dihydroxy-4-(3-benzoyloxyphenyl)tetrahydropyran (1,78 g, 73%) als Öl; wobei die 3- und 4-Hydroxygruppen in trans-Beziehung sind.

Ein Gemisch aus dem so gewonnenen Produkt (1,76 g), Imidazol (2 g), tert-Butyldimethylsilylchlorid (2,26 g) und Dimethylformamid (6 ml) wurde bei Umgebungstemperatur 15 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde zwischen Diethylether und Wasser getrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatografie gereinigt, wobei ein 9:1-Volumengemisch aus Methylenchlorid und Diethylether als Eluierungsmittel verwendet wurde. Auf diese Weise erhielt man (3RS,4SR)-4-(3-Benzoyloxyphenyl)-2-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-hydroxytetrahydropyran (1,9 g, 78%), Schmelzpunkt 90°C–92°C.

Das so hergestellte Produkt wurde unter Anwendung des Verfahrens methyliert, das in dem Abschnitt von Beispiel 1 beschrieben wird, der sich mit der Herstellung der Ausgangsstoffe beschäftigt. Auf diese Weise erhielt man (3RS,4SR)-4-(3-benzyloxyphenyl)-3-(tert-butyltrimethylsilyloxy)-4-methoxytetrahydropyran (1,69 g, 89%) als ein Öl.

Tetra-n-Butylammoniumfluorid (1 M) in Tetrahydrofuran, 16 Milliliter) wurde einem Gemisch aus der so hergestellten Verbindung und Tetrahydrofuran (32 ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 15 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde verdampft und der Rückstand zwischen Diethylether und Wasser getrennt. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie unter Verwendung eines 9:1-Volumengemischs von Methylenchlorid und Diethylether als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man (3RS,4SR)-4-Methoxytetrahydropyran (1,06 g, 86%), Schmelzpunkt 85°C–86°C.

Ein Gemisch aus dem so hergestellten Produkt, 10% Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (0,1 g) und Ethanol (20 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre bei Umgebungstemperatur 15 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde gefiltert und verdampft und ergab so das erforderliche Ausgangsmaterial, (0,7 g, 92%), Schmelzpunkt 159°C–160°C.

Beispiel 19

Unter Anwendung des Methylierungsverfahrens, das in dem Abschnitt von Beispiel 1 beschrieben wird, der sich mit der Herstellung der Ausgangsmaterialien beschäftigt, wurde (3RS,4SR)-4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-3-hydroxy-4-methoxytetrahydropyran mit Methyljodid bei Vorhandensein von 15-Crown reagiert und ergab (3RS,4SR)-4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-3,4-dimethoxytetrahydropyran mit einer Ausbeute von 78% als ein Glas.

MKR-Spektrum (CDCl_3 , Delta-Werte): 1,85 (m, 1 H), 2,5 (m, 1 H), 2,95 (s, 6 H), 3,07 (m, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,72 bis 3,94 (m, 4 H), 5,14 (s, 2 H), 6,66–7,5 (m, 9 H).

Beispiel 20

Unter Anwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens wurde 6-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on mit (2S,4R)-4-(3-Hydroxyphenyl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran reagiert und ergab (2S,4R)-4-[3-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl]-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran mit einer Ausbeute von 69%, Schmelzpunkt 88 bis 90°C.

Das (2S,4R)-4-(3-Hydroxyphenyl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:

Ein Grignard-Reagens wurde durch Erhitzen eines Gemischs aus 3-Benzyloxybromobenzol (4,2 g), Magnesium (0,4 g) und Tetrahydrofuran (10 ml) für die Dauer von 30 Minuten auf Rücklauf hergestellt. Man ließ das Gemisch auf etwa 40°C abkühlen und setzte tropfenweise eine Lösung von (2S)-2-Methyltetrahydropyran-4-on (1,55 g) in Tetrahydrofuran (7 ml) zu. Das Gemisch wurde gerührt und 3 Stunden lang auf 40°C erwärmt. Das Gemisch wurde zwischen Ethylazetat und kalter, verdünnter, wäßriger Chlorwasserstoffsäure getrennt. Die organische Phase wurde mit gesättigter, wäßriger Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie gereinigt, wobei ein 10:3-Volumengemisch aus Toluol und Ethylazetat als Eluierungsmittel verwendet wurde. Auf diese Weise erhielt man als Gemisch von Diastereoisomeren (2S,4R)- und (2S,4S)-4-(3-Benzyloxyphenyl)-4-hydroxy-2-methyltetrahydropyran (3,71 g, 92%) als ein Öl, das teilweise getrennt wurde, um eine Fraktion (2,33 g) zu ergeben, die mit dem weniger polaren Diastereoisomer angereichert war.

Natriumhydrid (55%ige Gewichtsdispersion in Mineralöl, 0,39 g) wurde einer Lösung der so gewonnenen angereicherten Fraktion (2,33 g) in Dimethylformamid (16 ml), die auf –5°C gekühlt worden war, zugesetzt, und das Gemisch wurde bei dieser Temperatur eine Stunde lang gerührt. Es wurde Methyljodid (0,61 ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde 2 Stunden lang gerührt und konnte sich auf Umgebungstemperatur erwärmen. Das Gemisch wurde zwischen Ethylazetat und eiskaltem Wasser getrennt. Die organische Phase wurde mit einer gesättigten, wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie unter Verwendung eines 20:1-Volumengemischs von Toluol und Ethylazetat als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man (2S,4R)-4-(3-Benzyloxyphenyl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran (1,99 g, 82%) als Öl.

MKR-Spektrum (CDCl_3 , Delta-Werte): 1,2 (d, 3 H), 1,5–1,65 (m, 1 H), 1,9–2,05 (m, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,9–4,0 (m, 3 H), 5,1 (s, 2 H), 6,85–7,05 (m, 3 H), 7,2–7,5 (m, 6 H).

Ein Gemisch aus dem so gewonnenen Produkt (1,62 g), 10%igem Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (0,28 g) und Isopropanol (50 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 5 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde gefiltert und das Filtrat verdampft. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial in einer quantitativen Ausbeute in Form eines Öls. Das (2S)-2-Methyltetrahydropyran-4-on, das als Ausgangsmaterial oben eingesetzt wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:

Natrium-bis-(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid (3,4 M in Toluol, 200 ml) wurde über eine Zeitspanne von 30 Minuten einer Lösung von (–)-(2S,3S,4S)-2,3-Epoxyhept-6-en-4-ol (29 g; J. Org. Chem., 1983, 48, 5093, Verbindung Nr. (–) 14) in Tetrahydrofuran (100 ml) zugesetzt, das auf –15°C gekühlt worden war, und das Gemisch wurde 16 Stunden lang gerührt und konnte sich auf Umgebungstemperatur erwärmen. Das Gemisch wurde in einem Eisbad gekühlt, und verdünnte, wäßrige Schwefelsäure (10%, 1350 ml) wurde langsam zugesetzt. Es wurde Natriumchlorid zugesetzt, um zwei Phasen herzustellen. Die organische Phase wurde abgetrennt, und die wäßrige Phase wurde mit Ethylazetat extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden mit einer gesättigten, wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie gereinigt, wobei ein 2:3-Volumengemisch von Hexan und Ethylazetat als Eluierungsmittel verwendet wurde. Auf diese Weise erhielt man (2S,4S)-Hept-6-en-2,4-diol (20 g, 67%) in Form eines Öls.

MKR-Spektrum (CDCl_3 , Delta-Werte): 1,23 (d, 3 H), 1,63 (t, 2 H), 2,18–2,4 (m, 4 H), 3,93–4,38 (m, 2 H), 5,08–5,25 (m, 2 H), 5,70–5,96 (m, 1 H).

Eine Lösung eines Teils (5,6 g) des so gewonnenen Produktes in Methanol (875 ml) wurde auf –20°C gekühlt und ein Strom ozonhaltigen Sauerstoffs (etwa 5% Ozon) wurde für die Dauer von 130 Minuten in die Lösung geblubbert. Sauerstoffgas und anschließend Argon wurden in die Lösung geblubbert, um überschüssiges Ozon zu entfernen. Es wurde Dimethylsulfid (20 ml) zugesetzt, und man ließ das Gemisch sich auf Umgebungstemperatur erwärmen. Das Gemisch wurde verdampft, und der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie unter Verwendung von Ethylazetat als Eluierungsmittel gereinigt. Auf diese Weise erhielt man ein Gemisch aus den Diastereoisomeren (2S,4R,6R)- und (2S,4R,6S)-4,6-Dihydroxy-2-methyltetrahydropyran (3,7 g, 67%) in Form eines Öls.

Nach Wiederholung der oben genannten Schritte wurde eine gesättigte Lösung von Wasserstoffchlorid in Ethanol (90 Tropfen) einer Lösung des so gewonnenen Produktes (19 g) in Ethanol (90 ml) zugesetzt, die in einem Eisbad gekühlt worden war, und das Gemisch wurde bei 5°C 16 Stunden lang aufbewahrt. Das Gemisch wurde verdampft, und ergab ein Gemisch der Diastereoisomere (2S,4R,6R)- und (2S,4R,6S)-6-Ethoxy-4-hydroxy-2-methyltetrahydropyran in einer quantitativen Ausbeute in Form eines Öls, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

Eine Lösung des so gewonnenen Produktes in Dimethylformamid (45 ml) wurde auf 0°C gekühlt, und es wurden nacheinander Imidazol (20,4 g) und Molekularsieb (4 Angstrom, 5 g) zugesetzt. Es wurde tropfenweise Triethylsilylchlorid (24,3 ml) zugesetzt, und das Gemisch wurde bei 0°C 2 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde auf Eis gegossen und ein Ethylazetatextrakt genommen. Die organische Phase wurde getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde in Ether (300 ml) aufgelöst und die Lösung mit kaltem Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (MgSO₄) und verdampft und ergab ein Gemisch der Diastereoisomere (2S,4R,6R)- und (2S,4R,6S)-6-Ethoxy-2-methyl-4-triethylsilyloxytetrahydropyran (36 g, 91 %), das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

Triethylsilan (15,7 g) und Trimethylsilyltrifluormethansulfonat (29,1 g) wurden nacheinander einer Lösung des so gewonnenen Produktes in Methylchlorid (300 ml) zugesetzt, die auf 5°C gekühlt worden war, und das Gemisch wurde bei 5°C 30 Minuten lang gerührt. Das Gemisch wurde in eiskaltes Wasser (50 ml) gegossen, und das resultierende Gemisch wurde 5 Minuten lang gerührt. Das Gemisch wurde durch den portionsweisen Zusatz von Natriumbikarbonat neutralisiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, und die wäßrige Schicht wurde mit Natriumchlorid gesättigt und mit Ethylazetat extrahiert. Die organischen Lösungen wurden kombiniert, getrocknet (MgSO₄) und verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie gereinigt, wobei ein 4:1-Volumengemisch aus Hexan und Ethylazetat als Eluierungsmittel verwendet wurde. Auf diese Weise erhielt man (2S,4S)-4-Hydroxy-2-methyltetrahydropyran (6,2 g, 41 %).

MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 1,15–1,25 (m, 4H), 1,4–1,6 (m, 1H), 1,8–2,0 (m, 2H), 3,3–3,5 (m, 2H), 3,7–3,8 (m, 1H), 4,0 (m, 1H).

Eine Lösung des so gewonnenen Produktes in Azeton (250 ml), die auf 5°C gekühlt worden war, wurde Jones-Reagens (J. Chem. Soc., 1951, 2407; 13,3 ml einer 8M-Lösung von Chromtrioxid in wäßriger Schwefelsäure) tropfenweise zugesetzt. Isopropanol (etwa 20 Tropfen) wurde zugesetzt, um das überschüssige Oxydationsmittel zu vernichten, und das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur 30 Minuten lang gerührt. Das Gemisch wurde gefiltert und das Filtrat verdampft. Der Rückstand wurde in Diethylether (10 ml) aufgelöst, und die Lösung wurde durch Kieselgel 60H gefiltert und verdampft. Auf diese Weise erhielt man (2S)-2-Methyltetrahydropyran-4-on (4,85 g, 81 %) in Form eines Öls.

MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 1,3 (d, 3H), 2,2–2,7 (m, 4H), 3,6–3,8 (m, 2H), 4,2–4,3 (m, 1H).

Beispiel 21

Unter Anwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens wurde 6-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on mit (2S,4R)-4-(5-Fluoro-3-hydroxyphenyl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran reagiert und ergab (2S,4R)-4-(5-Fluoro-3-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)phenyl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran mit einer Ausbeute von 66 %, Schmelzpunkt 91–93°C.

Das (2S,4R)-4-(5-Fluoro-3-hydroxyphenyl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:

Es wurden die Verfahren wiederholt, die in dem Abschnitt von Beispiel 20 beschrieben wurden, der sich mit der Herstellung der Ausgangsstoffe beschäftigt, wobei aber anstelle von 3-Benzoyloxybromobenzen 3-Benzoyloxy-1-bromo-5-fluorobenzen eingesetzt wurde. Auf diese Weise erhielt man nacheinander als ein Gemisch von Diastereoisomeren (2S,4R)- und (2S,4S)-4-(3-Benzoyloxy-5-fluorophenyl)-4-hydroxy-2-methyltetrahydropyran mit einer Ausbeute von 87 % als Öl; (2S,4R)-4-(3-Benzoyloxy-5-fluorophenyl)-4-methoxy-2-methyltetrahydropyran mit einer Ausbeute von 58 % als Öl, MKR-Spektrum (CDCl₃, Delta-Werte): 1,2 (d, 3H), 1,5–1,6 (m, 1H), 1,8–2,0 (m, 3H), 3,0 (s, 3H), 3,8–4,0 (m, 3H), 5,05 (s, 2H), 6,6–6,8 (m, 3H), 7,3–7,5 (m, 5H), und das erforderliche Ausgangsmaterial in einer quantitativen Ausbeute als Öl, MKR-Spektraldaten, die nach dem Hinzufügen des Chiralverschiebungsreagens (–)-1-(9-Anthranyl)-2,2,2-trifluoroethanol ermittelt wurden, zeigten, daß das Produkt zu 98,6 % optisch rein war.

Beispiel 22

Unter Anwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens wurde 6-Bromomethyl-1,2-dihydro-1-methylchinolin-2-on mit 4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-4-methoxytetrahydropyran reagiert, was 4-[4-(1,2-Dihydro-1-methyl-2-oxochinolin-6-ylmethoxy)-3-methoxyphenyl]-4-methoxytetrahydropyran mit einer Ausbeute von 49 % ergab (Schmelzpunkt 172–173°C), rekristallisiert aus Ethylazetat.

Das 4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-4-methoxytetrahydropyran, das als Ausgangsmaterial verwendet wurde, wurde folgendermaßen hergestellt:

Unter Anwendung des im Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens wurde 2-Bromomethylnaphthalen mit 4-Bromo-2-methoxyphenol reagiert, um 3-Methoxy-4-(naphth-2-ylmethoxy)bromobenzen mit einer Ausbeute von 62 % herzustellen, Schmelzpunkt 108°C.

Unter Anwendung des im zweiten Absatz der Anmerkung c unter Tabelle I im Beispiel 2 beschriebenen Verfahrens wurde das so gewonnene Produkt mit Tetrahydropyran-4-on reagiert, um 4-Hydroxy-4-[3-methoxy-4-(naphth-2-ylmethoxy)-phenyl]tetrahydropyran mit einer Ausbeute von 44 % zu ergeben, Schmelzpunkt 150°C–151°C (rekristallisiert aus Ethylazetat).

Unter Anwendung des Verfahrens, das im vorletzten Absatz der Anmerkung s unter Tabelle II in Beispiel 6 beschrieben wird, wurde das so gewonnene Produkt mit Methyljodid reagiert, was 4-Methoxy-4-[3-methoxy-4-(naphth-2-ylmethoxy)phenyl]tetrahydropyran mit einer Ausbeute von 52 %, Schmelzpunkt 129°C, ergab (rekristallisiert aus Ethylazetat).

Ein Gemisch aus dem so gewonnenen Produkt (0,241 g), 10%igem Palladium-auf-Aktivkohle-Katalysator (0,02 g) und Ethanol (25 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 90 Minuten lang gerührt. Das Gemisch wurde gefiltert und das Filtrat verdampft. Der Rückstand wurde durch Kolonnenchromatographie gereinigt, wobei zunehmend polare Gemische aus Hexan und Ethylazetat als Eluierungsmittel eingesetzt wurden. Auf diese Weise erhielt man das erforderliche Ausgangsmaterial (0,142 g, 94 %), Schmelzpunkt 92°C–93°C.

Beispiel 23

Im folgenden werden repräsentative pharmazeutische Dosierungsformen, welche die Verbindung mit der Formel I oder deren pharmazeutisch akzeptables Salz enthalten (nachstehend als Verbindung X bezeichnet), für die therapeutische oder prophylaktische Anwendung beim Menschen veranschaulicht.

(a) Tablette I	
Verbindung X	<u>mg/Tablette</u>
Laktose Ph. Eur.	100
Croscarmellosexatrium	182,75
Maisstärkebrei (5% Paste)	12,0
Magnesiumstearat	2,25
	3,0
(b) Tablette II	
Verbindung X	<u>mg/Tablette</u>
Laktose Ph. Eur.	50
Croscarmellosexatrium	223,75
Maisstärke	6,0
Präpolymerisat (5% Paste)	15,0
Magnesiumstearat	2,25
	3,0
(c) Tablette III	
Verbindung X	<u>mg/Tablette</u>
Laktose Ph. Eur.	1,0
Croscarmellosexatrium	93,25
Maisstärkebrei (5% Paste)	4,0
Magnesiumstearat	0,75
	1,0
(d) Kapsel	
Verbindung X	<u>mg/Kapsel</u>
Laktose Ph. Eur.	10
Magnesiumstearat	488,5
	1,5
(e) Injektion I	
Verbindung X	<u>(50 mg/ml)</u>
1 M Natriumhydroxidlösung	5,0% Gew./Vol.
0,1 M Chlorwasserstoff	15,0% Gew./Vol.
(um pH-Wert auf 7,6 abzustimmen)	
Polyethylenglykol 400	4,5% Gew./Vol.
Wasser zum Injizieren bis 100%	
(f) Injektion II	
Verbindung X	<u>(10 mg/ml)</u>
Natriumphosphat BP	1,0% Gew./Vol.
0,1 M Natriumhydroxidlösung	3,6% Gew./Vol.
Wasser zum Injizieren bis 100%	15,0% Gew./Vol.
(g) Injektion III	
Verbindung X	<u>(1 mg/ml, auf pH-Wert 6 gepuffert)</u>
Natriumphosphat BP	0,1 % Gew./Vol.
Zitronensäure	2,26% Gew./Vol.
Polyethylenglykol 400	0,38% Gew./Vol.
Wasser zum Injizieren bis 100%	3,5 % Gew./Vol.
(h) Aerosol I	
Verbindung X	<u>mg/ml</u>
Sorbitantriöleat	10,0
Trichlorofluormethan	13,5
Dichlorodifluormethan	910,0
	490,0

(i) Aerosol II	mg/ml
Verbindung X	0,2
Sorbitantriöleat	0,27
Trichlorofluoromethan	70,0
Dichlorodifluoromethan	280,0
Dichlorotetrafluoromethan	1 094,0
(j) Aerosol III	mg/ml
Verbindung X	2,5
Sorbitantriöleat	3,38
Trichlorofluoromethan	67,5
Dichlorodifluoromethan	1 086,0
Dichlorotetrafluoroethan	191,6
(k) Aerosol IV	mg/ml
Verbindung X	2,5
Sojalecithin	2,7
Trichlorofluoromethan	67,5
Dichlorofluoromethan	1 086,0
Dichlorotetrafluoroethan	191,6

Anmerkung

Die oben aufgeführten Zusammensetzungen können nach Verfahren hergestellt werden, die in der Pharmazie allgemein bekannt sind. Die Tabletten (a) bis (c) können auf herkömmliche Weise einen enterischen Überzug erhalten, beispielsweise zur Schaffung eines Überzugs aus Zelluloseazetatphthalat. Die Aerosolzusammensetzungen (h) bis (k) können in Verbindung mit Standard-Dosieraerosoldispersgiervorrichtungen eingesetzt werden, und die Suspergiemittel Sorbitantriöleat und Sojalecithin können durch ein anderes Suspergiemittel, wie Sorbitanmonoöleat, Sorbitansesquiöleat, Polysorbat 80, Polyglyzerolöleat der Oleinsäure, ersetzt werden.

Chemische Formeln

