



(12) Ausschließungspatent

(19) DD (11) 219 765 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) C 07 D 215/04
C 07 C 13/547
C 07 C 13/60

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

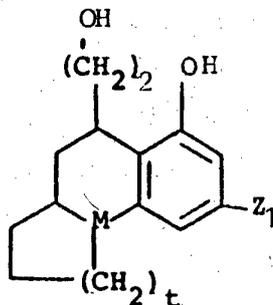
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 265 108 3	(22)	14.03.83	(44)	13.03.85
(31)	358569/82	(32)	16.03.82	(33)	US

(71) siehe (73)
(72) Egler, James, F.; Johnson, Michael R.; Melvin, Lawrence S., US
(73) Pfizer Inc., New York, N.Y. 10017, US

(54) Verfahren zur Herstellung von substituierten Hexahydropyrrolo [-1,2-a]-chinolin-, Hexahydro-1H-pyrido [1,2-a]chinolin-, Hexahydrobenzo[e]inden- und Octahydrophenanthren-ZNS-Mitteln

(57) Verfahren zur Herstellung tricyclischer benzokondensierter Verbindungen der Formel I und deren O-Acetate und O,O-Diacetate und Säureadditionssalze, worin M CH oder N, t 1 oder 2 und Z₁ OH, Benzyloxy, (C₁-C₁₃) Alkoxy, (C₅-C₁₃) Alkyl, (C₅-C₁₃) Alkoxyalkyl, (C₈-C₁₃) Pyridylalkyl, (C₈-C₁₃) Pyridylalkoxy, (C₈-C₁₃) Pyridylalkoxyalkyl, (C₉-C₁₄) Phenylalkyl, (C₉-C₁₄) Phenoxyalkyl, (C₉-C₁₄) Phenylalkoxy oder (C₉-C₁₄) Phenylalkoxyalkyl ist, die wertvolle ZNS-aktive Mittel sind, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Mittel und bestimmte Zwischenstufen dafür. Formel I

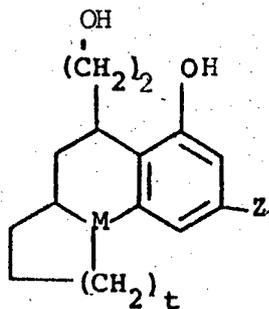


--- (I)

Verfahren zur Herstellung von
substituierten Hexahydropyrrolo[1,2-a]-chinolin-, Hexahydro-1H-
pyrido[1,2-a]chinolin-, Hexahydrobenzo[e]inden- und Octahydro-
phenanthren-ZNS-Mitteln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf bestimmte neue tricyclische ben-
zokondensierte Verbindungen, insbesondere auf bestimmte Hexa-
hydropyrrolo[1,2-a]chinolin-, Hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]chinolin-
-, Hexahydrobenzo[e]inden- und Octahydrophenanthren-Verbin-
dungen der Formel



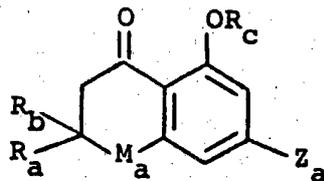
--- (I)

und pharmazeutisch annehmbare kationische und Säureadditions-salze hiervon, brauchbar als ZNS-Mittel, insbesondere als An-algetika und Antiemetika zur Verwendung in Säugetieren, den Menschen eingeschlossen, Verfahren zu ihrer Anwendung, sie ent-haltende pharmazeutische Mittel und Zwischenstufen hierfür.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Trotz der derzeitigen Verfügbarkeit einer Reihe analgetischer Mittel geht die Suche nach neuen und verbesserten Mitteln wei-ter und deutet so auf das Fehlen eines zur Kontrolle breit ge-streuter Schmerzen brauchbaren Mittels mit minimalen Nebeneffek-ten hin. Das am allgemeinsten verwendete Mittel, Aspirin, ist für die Kontrolle starken Schmerzes von keinem praktischen Wert und zeigt bekanntlich verschiedene unerwünschte Nebenwirkungen. Andere, stärkere Analgetika, wie d-Propoxyphen, Kodein und Morphin, zeigen Suchttendenz. Die Notwendigkeit verbesserter und starker Analgetika ist daher augenscheinlich.

Die US-PS 4 188 495 offenbart analgetische 1,9-Dihydroxy-octahydrophenanthrene, 1-Hydroxyoctahydrophenanthren-9-one und Derivate hiervon, die aus Zwischenstufen der Formel



hergestellt werden, worin M_a CH₂, R_a und R_b bestimmte Alkyl- und Aralkylgruppen sind, R_c und Z_a viele der hier für R₁ bzw. Z angegebenen Bedeutungen haben.

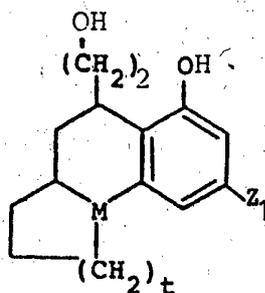
Die US-PS 4 260 764 offenbart Verbindungen der obigen Formel, worin M_a NR_d ist, wobei R_d H oder bestimmte Alkyl-, Aralkyl-, Carboxy-substituierte Alkyl- oder Acyl-Gruppen ist und R_a, R_b, R_c und Z_a wie oben definiert sind.

Die anhängige US-Patentanmeldung mit dem internen Aktenzeichen P.C. 6506, gleichzeitig hiermit eingereicht, offenbart verschiedene substituierte Dodecahydrotriphenylene, Decahydro-1H-cyclopenta[1]phenanthrene, Decahydro-1H-pyrido[1,2-f]phenanthridine und Decahydropyrrolo[1,2-f]phenanthridine mit Aktivität als ZNS-Mittel.

Die hier angewandte Nomenklatur beruht auf Rigaudy und Klesney, JUPAC-Nomenklatur der Organic Chemistry - Auflage 1979, Pergamon Press, New York, einschließlich der Verwendung von R und S zur Bezeichnung der absoluten Stereochemie und R* und S* zur Bezeichnung der relativen Stereochemie. Formeln mit gestrichelten und verstärkten Bindungen sollen im allgemeinen die relative Stereochemie spezifizieren, sofern im Text nicht anders angegeben.

Ziel und Darlegung des Wesens der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß bestimmte Hexahydropyrrolo[1,2,-a]chinolin-, Hexahydro-1H-pyrido[1,2,-a]chinolin-, Hexahydrobenz[e]inden- und Octahydrophenanthren-Verbindungen bei Säugetieren als Beruhigungsmittel (Tranquilizer), Anticonvulsiva, Diuretika, Antidiarrhoe-Mittel, Antitussiva und als Mittel zur Behandlung von Glaucom brauchbar sind. Sie sind besonders wirksam in Säugetieren, den Menschen eingeschlossen, als Analgetika und als Mittel zur Behandlung und Vermeidung von Erbrechen und Seekrankheit, insbesondere induziert durch antineoplastische Wirkstoffe. Die erfindungsgemäßen Verbindungen, die nicht-narkotisch und frei von Suchttendenz sind, entsprechen der Formel

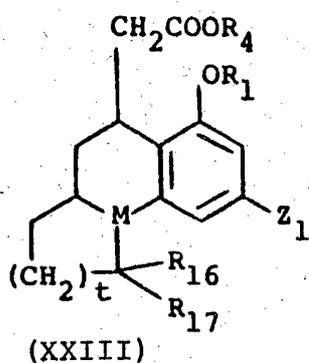


---(I)

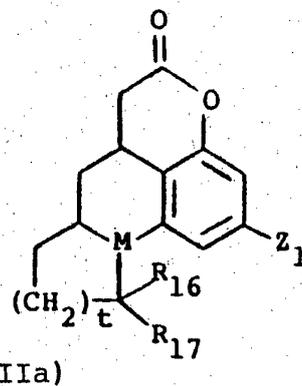
und deren O-Acetaten und O,O-Diacetaten, worin M CH oder N, t 1 oder 2 und Z₁ OH, Benzyloxy, (C₁-C₁₃)Alkoxy, (C₅-C₁₃)Alkyl, (C₅-C₁₃)Alkoxyalkyl, (C₈-C₁₃)Pyridylalkyl, (C₈-C₁₃)Pyridylalkoxy, (C₈-C₁₃)Pyridylalkoxyalkyl, (C₉-C₁₄)-Phenylalkyl, (C₉-C₁₄)Phenoxyalkyl, (C₉-C₁₄)Phenylalkoxy oder (C₉-C₁₄)Phenylalkoxyalkyl ist, und werden

hergestellt dadurch, daß

(a) eine Verbindung der Formel

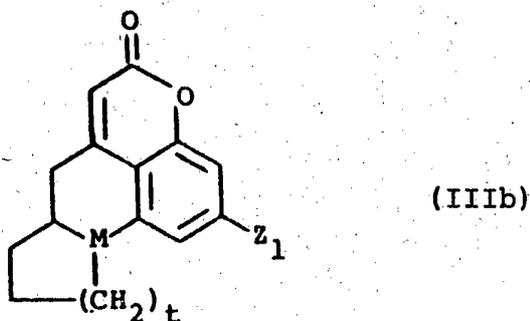


oder



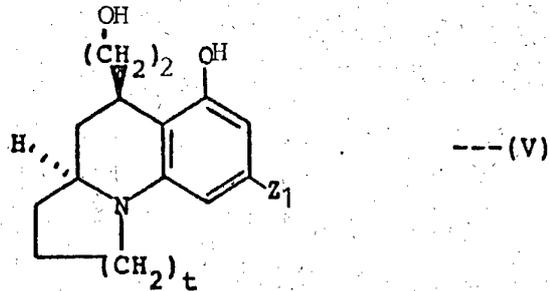
worin R₁ H oder Acetyl, R₄ H, (C₁-C₄)Alkyl oder Benzyl ist und R₁₆ und R₁₇ jeweils Wasserstoff sind oder zusammen genommen ein Carbonyl-Sauerstoffatom bilden, und wenn M CH ist, R₁₆ und R₁₇ jeweils Wasserstoff sind, in Gegenwart eines reaktionsinerten Lösungsmittels und eines Reduktionsmittels, ausgewählt unter einem Metallhydrid oder Wasserstoff, in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators reduziert oder

(b) eine Verbindung der Formel



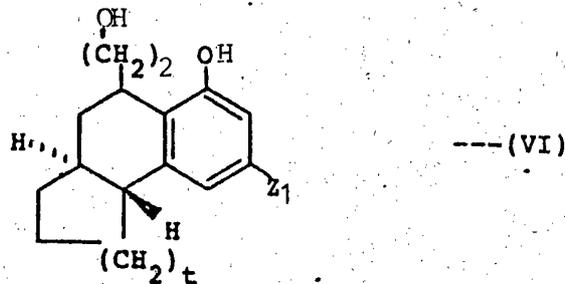
mit Lithiummetall und wasserfreiem, flüssigem Ammoniak reduziert wird.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I), worin M N ist, sind solche mit der absoluten oder relativen Stereochemie, wie in der Formel

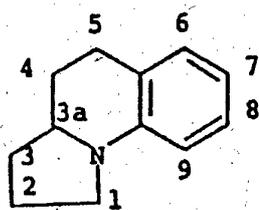


dargestellt.

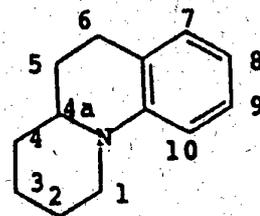
Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I), worin M CH ist, sind solche mit der absoluten oder relativen Stereochemie, wie in der Formel (VI) dargestellt.



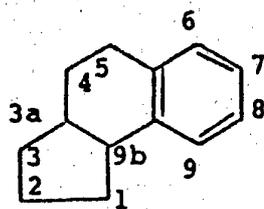
Die Ringsysteme und die hier für die erfindungsgemäßen Verbindungen angewandte Bezifferung sind wie folgt:



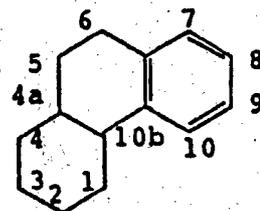
Pyrrolo[1,2-a]chinolin



Pyrido[1,2-a]chinolin



Benz[e]inden



Phenanthren

Mit dem Ausdruck pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze sind die Additionssalze gemeint, die zwischen solchen Verbindungen der Formel (I) mit einem oder mehreren basischen Stickstoffatomen in Substituenten M, R₁, Q oder Z und einer pharmazeutisch annehmbaren Säure gebildet werden. Beispiele für solche Säuren sind Essig-, Benzoe-, Bromwasserstoff-, Chlorwasserstoff-, Zitronen-, Sulfosalicyl-, Wein-, Glykol-, Malon-, Malein-, Fumar-, Apfel-, 2-Hydroxy-3-naphthoe-, Embon-, Salicyl-, Phthal-, Bernstein-, Glucon-, Mandel-, Milch-, Schwefel-, Phosphor-, Salpeter- und Methansulfonsäure. Wenn natürlich mehr als ein basisches Stickstoffatom in der freien Base der Formel (I) vorliegt, können durch Verwendung von einem, zwei oder mehr Äquivalenten der Säure zur Bildung des gewünschten Säureadditionssalzes Mono-, Di- oder höhere Additionssalze erhalten werden.

Verbindungen der Formeln (I), (III), (V) und (VI), oben, enthalten Asymmetriezentren am Kohlenstoff, der die Ringverbindung mit M teilt, am Kohlenstoff, der $-(CH_2)_2OH$ und M, wenn es CH ist, trägt. In den Substituenten R₁ und Z können weitere Asymmetriezentren vorliegen. Die Erfindung umfaßt die Racemate der Formel (I), die Diastereomeren-Gemische, reine Enantiomere und deren Diastereomere. Die Brauchbarkeit der racemischen Gemische, der Diastereomeren-Gemische sowie der reinen Enantiomeren und Diastereomeren wird durch nachfolgend beschriebene biologische Ermittlungen bestimmt.

Wie oben erwähnt, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders brauchbar als Analgetika und als Antiemetika und Mittel gegen Seekrankheit zur Verwendung in Säugetieren, den Menschen eingeschlossen. Die Erfindung bietet ferner eine Methode zum Hervorrufen von Analgesie in Säugetieren und eine Methode zum Verhindern und Behandeln von Übelkeit bzw. Seekrankheit in einem Säugetier, das der Seekrankheit unterliegt, in jedem Falle durch orale oder parenterale Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder ihres pharmazeu-

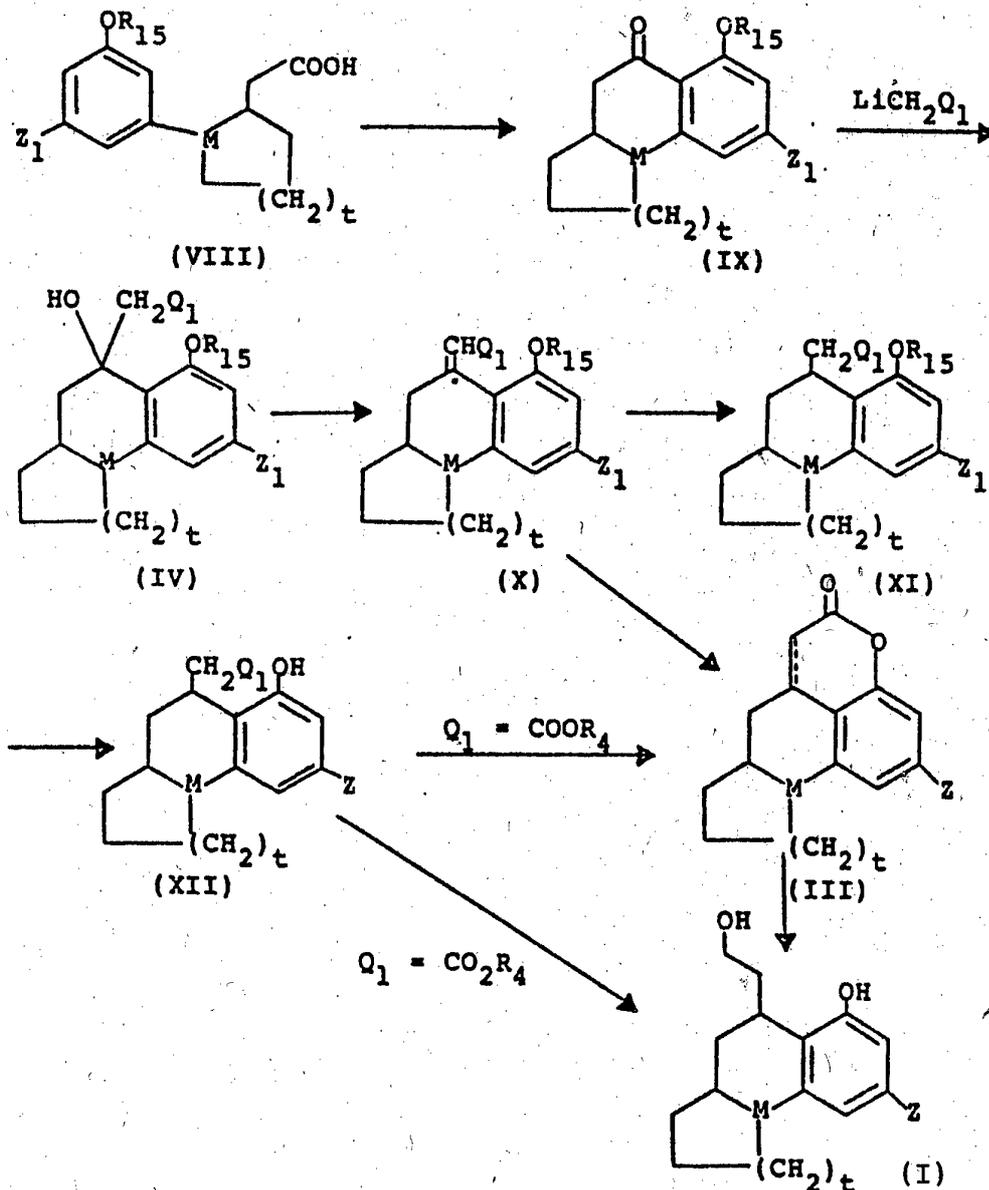
lisch annehmbaren Salzes.

Zur Verfügung gestellt werden auch pharmazeutische Mittel zur Verwendung als Analgetika sowie solche, die sich zur Verwendung beim Verhindern und Behandeln von Übelkeit oder Seekrankheit eignen, eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfassend.

Verfahren, die angewandt werden können, um erfindungsgemäß therapeutisch aktive Verbindungen der Formel (I), worin M N oder CH ist, zu liefern, sind aus dem folgenden Reaktionsschema A ersichtlich:

Reaktionsschema A

Für erfindungsgemäße Verbindungen, bei denen M N oder CH ist:



Die enantiomeren oder racemischen Ausgangsmaterialien der Formel (VIII), worin t , M und Z_1 wie zuvor definiert sind und R_{15} vorzugsweise Benzyl oder Methyl ist, werden unter Dehydratisierungsbedingungen zur Bildung der entsprechenden tricyclischen Ketone der Formel (IX) cyclisiert. Bei einer typischen Reaktion dieser Art wird die Verbindung (VIII) mit einem Gemisch aus Essigsäure/Essigsäureanhydrid oder Trifluoressigsäure/Trifluoressigsäureanhydrid in molarem Überschuß bei einer Temperatur von etwa 0 bis 100°C behandelt, bis die Cyclisierung im wesentlichen beendet ist, was gewöhnlich einige wenige Minuten bis zu mehreren Stunden erfordert. Die flüchtigen Anteile werden dann unter vermindertem Druck abgezogen, das Produkt nach Standard-Extraktionsmethoden isoliert und, wenn gewünscht, durch Kristallisieren oder nach chromatographischen Methoden gereinigt.

In der zweiten Stufe dieser Reaktionsfolge wird das Keton der Formel (IX) unter Reformatzky-Reaktionsbedingungen mit einem α -Halogenester oder α -Halogenitril in Gegenwart von Zinkmetall, aber vorzugsweise mit einem Lithioessigsäureester oder Lithioacetonitril-Reagens der Formel $LiCH_2Q_1$, worin Q_1 $COOR_4$ oder CN und R_4 Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, umge-

setzt. Zur umfassenden Übersicht über die Reformatzky-Reaktion s. z.B. Rathke, Organic Reactions, 22, 423-460 (1975).

Wenn die bevorzugten Lithio-Reagentien, LiCH_2O_1 , zur Herstellung der Zwischenstufen der Formel (IV) verwendet werden, können sie nach irgend einer von verschiedenen auf dem Fachgebiet bekannten Methoden hergestellt werden; s. z.B. Fieser, "Reagents for Organic Chemistry", Wiley-Interscience, New York, Band 3, 1972. Eine bevorzugte, hier beispielhaft dargestellte Methode jedoch verwendet ein Lithiumdialkylamid und einen Essigsäureester oder ein Nitril der Formel CH_3O_1 in einem reaktionsinerten Lösungsmittel. Ein besonders bevorzugtes Lithiumdialkylamid ist Lithiumdicyclohexylamid. Letztere Verbindung wird z.B. aus äquimolaren Mengen von n-Butyllithium und Dicyclohexylamin in einem reaktionsinerten Lösungsmittel hergestellt. Bei einer typischen Umsetzung werden die beiden Reagentien unter wasserfreien Bedingungen und in Gegenwart einer inerten Atmosphäre, z.B. Stickstoff, bei -80 bis -70°C in einem reaktionsinerten Lösungsmittel zusammengebracht, und der anfallende Brei wird mit einer äquimolaren Menge eines Reagens der Formel CH_3O_1 bei der gleichen Temperatur versetzt. Das anfallende Lithio-Reagens, LiCH_2O_1 , wird dann sofort mit dem Zwischenstufen-Keton (IX) in einem reaktionsinerten Lösungsmittel auch bei einer Temperatur von etwa -80 bis -70°C umgesetzt. Die Umsetzung ist gewöhnlich in etwa 1 bis 10 h beendet, worauf das Reaktionsgemisch durch Zugabe einer äquivalenten Menge schwacher Säure, z.B. Essigsäure, zur Zersetzung des Lithiumsalzes des gewünschten Produkts abgeschreckt wird. Das Produkt wird dann nach Standardmethoden isoliert und, wenn gewünscht, wie oben beschrieben gereinigt. Beispiele für die reaktionsinerten Lösungsmittel, die eingesetzt werden können, und bevorzugte Lösungsmittel sind solche, die oben für die Umsetzung eines Halogenesters oder Halogenitrils erwähnt wurden.

Die 5,5-(oder 6,6-)Hydroxy- CH_2O_1 -disubstituierten Verbindungen der Formel (IV), erhalten, wie oben beschrieben, werden dann

der Hydrogenolyse unterworfen und Hydroxylgruppen schützende Methyl- oder Benzylgruppen, R_{15} , abgespalten, um Verbindungen der Formeln (X), (XI) oder ein Gemisch von diesen zu liefern. Die Hydrogenolyse von Verbindungen der Formel (IV), worin Q_1 $COOR_4$ ist, erfolgt gewöhnlich mit Hilfe von Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators. Beispiele für Edelmetalle, die verwendet werden können, sind Nickel, Palladium, Platin und Rhodium. Der Katalysator wird gewöhnlich in katalytischen Mengen eingesetzt, z.B. etwa 0,01 bis 10 Gew.-% und vorzugsweise etwa 0,1 bis 2,5 Gew.-%, bezogen auf die Verbindung der Formel (IV). Häufig ist es bequem, den Katalysator auf einem inerten Träger zu suspendieren, ein besonders bevorzugter Katalysator ist Palladium, suspendiert auf einem inerten Träger, wie Kohlenstoff.

Eine bequeme Methode zur Durchführung dieser Umwandlung besteht darin, eine Lösung der Verbindung der Formel (IV) unter einer Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart eines der obigen Edelmetallkatalysatoren zu rühren oder zu schütteln. Geeignete Lösungsmittel für diese Hydrogenolysereaktion sind die, die die Ausgangsverbindung der Formel (IV) im wesentlichen lösen, die aber selbst keine Hydrierung oder Hydrogenolyse erfahren. Beispiele solcher Lösungsmittel umfassen die niederen Alkanole, wie Methanol, Ethanol und Isopropanol; Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan und 1,2-Dimethoxyethan; niedermolekulare Ester, wie Ethylacetat und Butylacetat; tertiäre Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidone; und deren Gemische. Das Einführen des Wasserstoffgases in das Reaktionsmedium erfolgt gewöhnlich durch Durchführen der Umsetzung in einem verschlossenen Behälter, der die Verbindung der Formel (IV), das Lösungsmittel, den Katalysator und den Wasserstoff enthält. Der Druck im Reaktionsbehälter kann von etwa 1 bis etwa 100 bar (1 bis etwa 100 kg/cm^2) variieren. Der bevorzugte Druckbereich, wenn die Atmosphäre im Reaktionsbehälter praktisch reiner Wasserstoff ist, ist etwa 2 bis etwa 5 bar (2 bis 5 kg/cm^2). Die Hydrogenolyse läuft im allgemeinen

bei einer Temperatur von etwa 0 bis etwa 60°C und vorzugsweise etwa 25 bis etwa 50°C ab. Unter Anwendung der bevorzugten Temperatur- und Druckwerte findet die Hydrogenolyse im allgemeinen in einigen wenigen Stunden, z.B. etwa 2 bis etwa 24 h, statt.

Das Produkt wird dann nach auf dem Fachgebiet bekannten Standardmethoden isoliert, z.B. durch Filtration zum Entfernen des Katalysators und Verdampfen des Lösungsmittels oder Verteilen zwischen Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel und Verdampfen des getrockneten Extrakts.

Wenn die bei der Hydrogenolyse eingesetzte Ausgangsverbindung von der Formel (IV) ist, worin R_{15} Wasserstoff oder Benzyl und Q_1 $COOR_4$ ist, ist das erhaltene Produkt gewöhnlich ein Gemisch der entsprechenden Carbonsäure oder des Esters der Formel (XII) und des Lactons der Formel (III), gebildet durch Abspaltung der Elemente von R_4OH aus (XII), (XI) oder (X), worin $R_{15} = H$. Das so erhaltene Gemisch kann verwendet werden, wie es ist, oder es kann nach gut bekannten Methoden getrennt werden, z.B. durch Kristallisieren und/oder Kieselgelchromatographie.

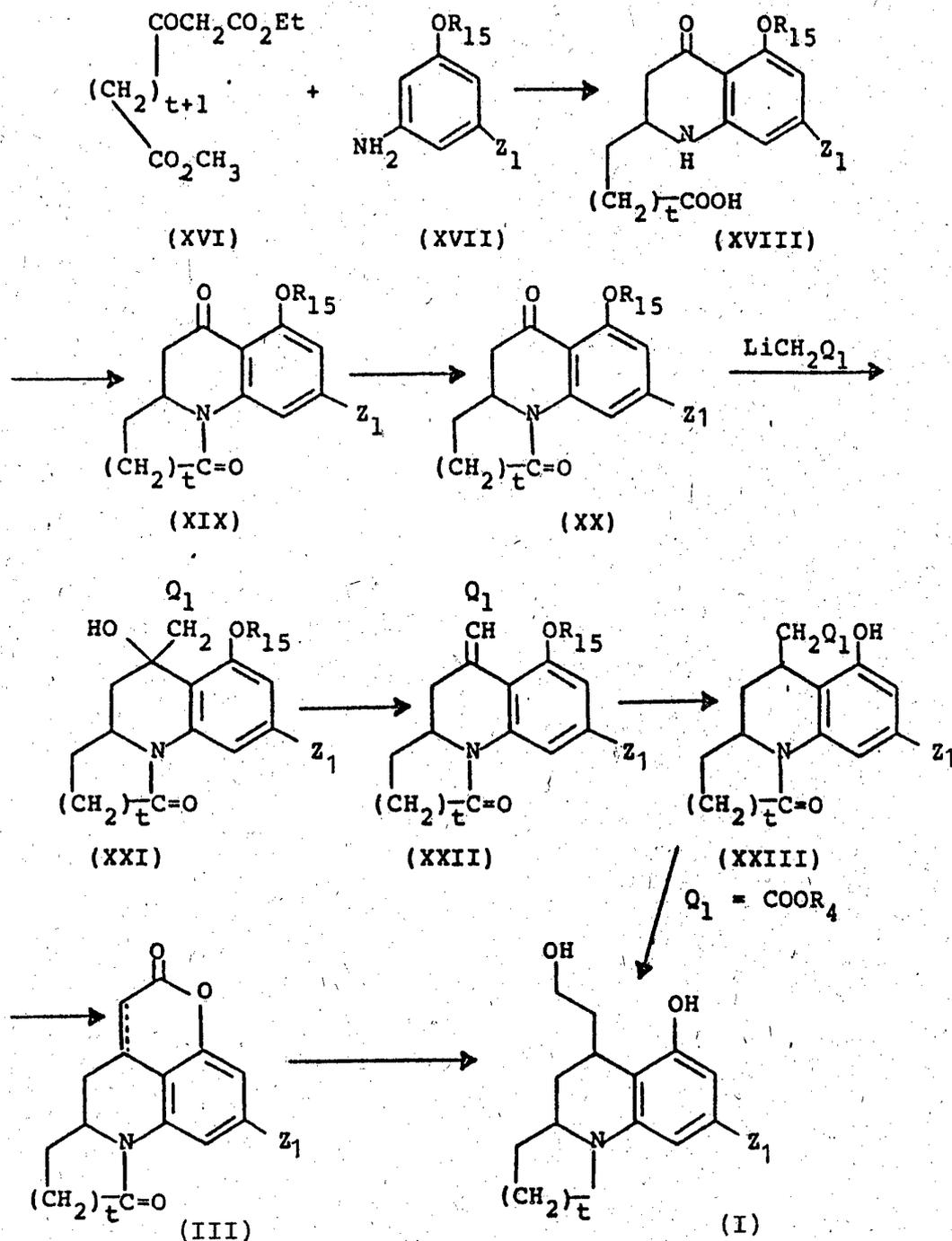
Wenn natürlich die Ausgangsverbindung für die Hydrogenolyse von der Formel (IV) ist, worin R_{15} Alkyl ist, wie oben definiert, und Q_1 $COOR_4$, ist das einzig erhaltene Produkt das entsprechende OR_{15} -substituierte Derivat der Formel (XI). Entfernen der Hydroxyschutzgruppe R_{15} nach auf dem Gebiet zur Spaltung von Ethern bekannten Methoden, z.B. mit Hilfe von HBr /Essigsäure, liefert dann die gewünschte Verbindung von (XII) oder deren Gemisch mit Lacton (III).

Die Produkte der Formeln (XII, $Q_1 = CO_2R_4$) und (III), sowie deren Gemische sind brauchbare Zwischenstufen zur Herstellung der entsprechenden Hydroxyverbindungen der Formel (I) mit Hilfe bekannter Reduktionsmittel, z.B. von Hydriden, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Lithiumborhydrid, Aluminiumborhydrid, Boran, Aluminiumhydrid und Lithiumtriethylborhydrid, und durch katalytische Hydrierung über Edelmetallkatalysatoren. Bevorzugte Reduktionsmittel sind die obigen Hydride und insbesondere bevorzugt Lithiumaluminiumhydrid aufgrund der Wirtschaftlichkeit und Leistungsfähigkeit. Die Reduktion erfolgt unter wasserfreien Bedingungen und in Gegenwart eines geeigneten reaktionsinerten Lösungsmittels, z.B. Ethylether, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan und Diethylenglykoldimethylether. Typischerweise wird die Verbindung der Formel (XII, $Q_1 = CO_2R_4$), das Lacton (III) oder ein Gemisch hiervon, in einem der obigen reaktionsinerten Lösungsmittel gelöst, zu einer Lösung einer etwa äquimolaren Menge Hydrid, z.B. Lithiumaluminiumhydrid, im gleichen Lösungsmittel gegeben und das Gemisch bei einer Temperatur von etwa -50 bis $50^\circ C$ und vorzugsweise von etwa 0 bis etwa $30^\circ C$ gehalten. Unter diesen Bedingungen ist die Reduktion in etwa 2 bis 24 h praktisch beendet, worauf der Überschuss an Reduktionsmittel abgeschreckt wird, z.B. durch vorsichtige Zugabe von feuchtem Lösungsmittel oder Ethylacetat, und das Produkt nach bekannten Techniken isoliert wird, z.B. durch Waschen des Reaktionsgemischs mit Wasser und Eindampfen der getrockneten organischen Phase. Die Reinigung erfolgt, wenn gewünscht, z.B. durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie.

Das nachfolgende Reaktionsschema B gibt eine Alternativmethode zur Herstellung der Ausgangsverbindungen (XXIII) und (IIIa) (für $M = N$) und dann zu 5-(2-Hydroxyethyl)hexahydropyrrolo[1,2-a]-chinolin- und 6-(2-Hydroxyethyl)hexahydropyrido[1,2-a]-chinolin-Verbindungen der Formel (I, $M = N$) an.

Reaktionsschema B

Für erfindungsgemäße Verbindungen, für die $M = N$:



In der Anfangsstufe dieser Reaktionsfolge wird der 3-Oxadipatdiester oder 3-Oxopimelatdiester der Formel (XVI), hergestellt durch Kondensieren des Halbesters-Säurechlorids oder von Bernstein- oder Glutarsäure mit Ethyllithioacetat in Gegenwart eines Kondensationsmittels, z.B. Dicyclohexylcarbodiimid, unter Hydrierungsbedingungen mit einem 3-(OR₁₅-substituierten)-5-Z₁-substituierten Anilin der Formel (XVII) zusammengebracht. Typischerweise werden die Reaktionskomponenten der Formel (XVI) und (XVII) in etwa äquimolaren Mengen in Gegenwart von Essigsäure zusammengebracht und mit einer katalytischen Menge Platin bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre zusammengebracht, bis die Reduktion der gebildeten Schiff-Base beendet ist. Nach Entfernen des Katalysators und Abdampfen der Masse der Essigsäure wird der Rückstand zu rückflußkochender HBr/Essigsäure zwecks Cyclisierung und Hydrolyse zur Säure der Formel (XVIII) oder des Ketolactams (XIX) gegeben. Wenn das Produkt die Säure (XVIII) ist, wird sie unter Dehydratisierungsbedingungen zur entsprechenden Verbindung (XIX) weiter cyclisiert. In den Zwischenstufen (XVIII) und (XIX), hergestellt aus Ausgangsanilinen (XVII), worin R₁₅ Alkyl oder Benzyl und/oder Z₁ Alkoxy oder Benzyloxy ist, werden die Ethergruppen durch Behandeln mit HBr/Essigsäure gespalten, um Produkte zu liefern, in denen R₁₅ und Z₁ H bzw. OH sind. Wenn dies der Fall ist, ist es gewöhnlich vorzuziehen, die Seitenkette Z durch selektive Veresterung zu vervollständigen, z.B. durch Umsetzen der Zwischenstufe (XIX, R₁ = H, Z₁ = OH) mit dem geeigneten Seitenkettenvorläufer der Formel Z₂X, worin Z₂ plus ein Sauerstoffatom Z bildet, und X eine austretende Gruppe, z.B. Cl, Br, I, CH₃SO₂O oder 4-CH₃C₆H₄SO₂O ist. Eine bevorzugte Bedeutung für X ist CH₃SO₂O.

Die übrigen Stufen zur Bildung der Zwischenstufe (XXI), (XXII), (XXIII), (III) verlaufen, wie zuvor für die entsprechenden Stufen im Reaktionsschema A zu Verbindungen der Formeln (IV), (X), (XI), (XII) und (III) beschrieben. Die Endstufe zur Reduktion zum Lactam-Lacton (III) erfolgt gewöhnlich durch Hydrid-Reduktion, vorzugsweise unter Verwendung von Lithiumaluminiumhydrid,

nach oben für die Reduktion von Lactonen (III) beschriebenen Methoden.

Die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze gemäß der Erfindung werden leicht durch Zusammenbringen der freien Base mit der geeigneten Mineral- oder organischen Säure entweder in wässriger Lösung oder in geeignetem organischem Lösungsmittel hergestellt. Das Salz kann dann durch Ausfällung oder durch Verdampfen des Lösungsmittels erhalten werden. Die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze gemäß der Erfindung umfassen, ohne aber hierauf beschränkt zu sein, solche, die mit Salz-, Bromwasserstoff-, Salpeter-, Phosphor-, Schwefel-, Benzolsulfon-, Zitronen-, Laurylsulfon-, Fumar-, Oxal-, Malein-, Methansulfon-, Wein-, p-Toluolsulfon- und Bernsteinsäure gebildet werden. Mit mehrbasigen Säuren kann das Salz mehr als ein Mol Base pro Mol Säure aufweisen. Doch sind die Säureadditionssalze, die Mol/Mol sind, bevorzugt. Wenn gewünscht, werden diese Salze direkt aus Reaktionsgemischen durch geeignet modifiziertes Isolieren ohne Isolieren der Zwischenstufe der freien Säure isoliert.

Die analgetischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen werden durch thermisch schädigende Stimuli verwendende Tests, wie das Mausechwanzzucken, oder durch chemisch schädigende Stimuli, wie die Messung des Vermögens einer Verbindung zur Unterdrückung des durch Phenylbenzochinon induzierten Sich-Windens bei Mäusen, bestimmt. Diese und andere Tests sind nachfolgend beschrieben.

Tests unter Verwendung thermisch nociceptiver Stimuli

(a) Heizplatten-Analgesie-Test bei der Maus

Die angewandte Methode ist nach Woolfe und MacDonald, J. Pharm. Exp. Ther., 80, 300-307 (1944) modifiziert. Ein kontrollierter Wärmereiz wird auf die Pfoten von Mäusen auf einer 3,2 mm (1/8") dicken Aluminiumplatte ausgeübt. Eine 250 W-IR-Reflektorlampe ist unter den Boden der Aluminiumplatte gebracht. Ein mit Thermostoren auf der Plattenoberfläche verbundener Wärmeregler programmiert die Wärmelampe so, daß sie eine konstante Temperatur von 57°C hält. Jede Maus wird in einen Glaszylinder (16,5 cm bzw. 6,5" Durchmesser) gesetzt, der auf der Heizplatte ruht, und die Zeitnahme wird begonnen, wenn die Pfoten des Tieres die Platte berühren. 0,5 und 2 h nach der Behandlung mit der Testverbindung wird die Maus auf die ersten Ruck- oder Abschnellbewegungen einer oder beider Hinterpfoten hin beobachtet oder bis 10 sec ohne solche Bewegungen verstrichen sind. Morphin hat einen MPE₅₀-Wert von 4-5,6 mg/kg (s.c.).

Der Arzt wird die Dosierung bestimmen, die für einen Einzelpatienten die geeignetste ist, und sie wird mit dem Alter, dem Gewicht und der Reaktion des Einzelpatienten sowie dem Verabreichungswege variieren. Im allgemeinen jedoch beträgt die analge-

tische Anfangsdosis in Erwachsenen 0,01 - 500 mg/Tag in einer einzelnen oder unterteilten Dosen. In vielen Fällen ist es nicht nötig, über 100 mg täglich hinauszugehen. Die begünstigte orale Dosis liegt im Bereich von 0,01 bis etwa 300 mg/Tag; der bevorzugte Bereich ist von 0,10 bis etwa 50 mg/Tag. Die begünstigte parenterale Dosis ist von 0,01 bis 100 mg/Tag; der bevorzugte Bereich ist von 0,01 bis 20 mg/Tag.

Die Verwendung dieser Verbindungen zur Behandlung von Glaukom beruht vermutlich auf ihrem Vermögen zur Senkung des Intraokular-Drucks. Ihre Wirkungen auf den Intraokular-Druck werden durch Tests an Hunden ermittelt. Der Testwirkstoff wird in das Auge eines Hundes in Form einer Lösung geträufelt oder systemisch zu verschiedenen Zeitspannen verabreicht, worauf das Auge durch Einträufeln von Tetracain-Hydrochlorid, 1/2%, 2 Tropfen, anästhesiert wird. Wenige Minuten nach dieser Lokalanästhesie werden Intraokular-Druckwerte mit einem mechanischen Schiötz-Tonometer genommen, und nach Verabreichung von Fluorescein-Farbstoff mit einem Holberg-Hand-Tonometer. Der Testwirkstoff wird gewöhnlich in einer Lösung, wie der folgenden, angewandt: Testwirkstoff (1 mg), Ethanol (0,05 ml), ein Polyoxyalkylen-Derivat von Sorbitan-monooleat (Tween 80 der Atlas Powder Co., Wilmington, Del. 19899; 50 mg) und Salzlösung (zu 1 ml) oder in einer konzentrierteren Lösung, worin die Bestandteile in Anteilmengen von 10 mg, 0,10 ml, 100 mg bzw. 1 ml vorliegen. Alternativ werden die erfindungsgemäßen Verbindungen auf ihr Vermögen zur Senkung des Intraokular-Drucks in normalen Kaninchen nach der Methode von Elshly et al., J. Clin. Pharmacol. 21, S. 472S-478S (1981) getestet. Für die Anwendung beim Menschen sind Wirkstoff-Konzentrationen von 0,01 mg/kg bis 10 mg/kg brauchbar.

Ihre Aktivität als Diuretika wird nach der Arbeitsweise von Lipschitz et al., J. Pharmacol., 79, 97 (1943) bestimmt, die Ratten als Testtiere verwendet. Der Dosisbereich für diese Verwendung ist der gleiche, wie oben im Zusammenhang mit ihrer Verwendung als Analgetika angegeben.

Die antiemetischen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen werden in nicht-anästhesierten, nicht-eingeschränkten Katzen nach der von McCarthy und Borison, J. Clin. Pharmacol., 21, 30S-37S (1981) beschriebenen Arbeitsweise bestimmt. Die Dosisbereiche für diese Anwendung sind die gleichen, wie oben im Zusammenhang mit ihrer analgetischen Brauchbarkeit angegeben.

Die Erfindung bietet auch pharmazeutische Mittel, einschließlich Einheitsdosierungsformen, die für die Verwendung der hier beschriebenen Verbindungen als Analgetika und für andere hier offenbarte Brauchbarkeiten wertvoll sind. Die Dosierungsform kann in Einzel- oder Mehrfachdosen verabreicht werden, wie zuvor bemerkt, um die wirksame Tagesdosis für eine besondere Anwendung zu erreichen.

Die hier beschriebenen Verbindungen (Wirkstoffe) können zur Verabreichung in fester oder flüssiger Form für orale oder parenterale Verabreichung zusammengestellt werden. Erfindungsgemäße Wirkstoffe, d.h. Verbindungen der Formeln (I), (V) oder (VI), enthaltende Kapseln werden durch Mischen eines Gewichtsteils Wirkstoff mit 9 Teilen Exzipiens, wie Stärke oder Milchzucker, und dann Einfüllen des Gemischs in teleskopartig verschiebbare Gelatinekapseln hergestellt, so daß jede Kapsel 100 Teile Gemisch enthält. Tabletten, die die gleichen Verbindungen enthalten, werden durch Zusammenstellen geeigneter Gemische aus Wirkstoff und Standard-Bestandteilen, wie sie bei der Herstellung von Tabletten verwendet werden, wie Stärke, Bindemitteln und Gleitmitteln, hergestellt, so daß jede Tablette 0,01 bis 100 mg Wirkstoff pro Tablette enthält.

Suspensionen und Lösungen dieser Wirkstoffe der Formeln (I), (V) oder (VI) werden im allgemeinen unmittelbar vor der Verwendung hergestellt, um Probleme der Stabilität (z.B. Oxidation) oder von Suspensionen oder Lösungen (z.B. Ausfallen) des Wirkstoffs bei Lagerung zu vermeiden. Dafür geeignete Mittel sind im allgemeinen trockene, feste Mittel, die für Injektionsverabreichung rekonstituiert werden.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht. Es sollte jedoch klar sein, daß sie nicht auf die speziellen Einzelheiten dieser Beispiele beschränkt ist.

Wenn Verbindungen mit einem oder mehr als einem Asymmetriezentrum ein Zentrum mit nicht angegebener absoluter oder relativer Stereochemie aufweisen (z.B. 5-Phenyl-2-pentyl), ist für den Fachmann klar, daß das Produkt ein Gemisch der beiden Diastereoisomeren bzw. zweier Racemate, gewöhnlich im Verhältnis von 1:1, ist.

Beispiel 1

A. Diastereomere von 6-Hydroxy-8-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3a,4-dihydro(2H,3H)-pyrrolo[1,2-a]chinolin-1,5-dion

Unter wasserfreien Bedingungen und in einer Stickstoffatmosphäre wurden 70 g (0,30 Mol) 6,8-Dihydroxy-3a,4-dihydro-(2H,3H)-pyrrolo[1,2-a]chinolin-1,5-dion in 750 ml Dimethylformamid durch Erwärmen auf 60°C gelöst. Die anfallende tiefrote Lösung wurde mit 51,6 g (0,675 Mol) Kaliumcarbonat versetzt. Das Gemisch wurde auf 70°C erwärmt, eine Lösung von 2-Methylsulfonyloxy-5-phenylpentan

in 250 ml Dimethylformamid wurde in einem raschen Strom zugesetzt, und es wurde 12 h auf 75-80°C erwärmt. Weitere Anteile 2-Methylsulfonyloxy-5-phenyl-pentan (5,3 g) und Kaliumcarbonat (3,8 g) wurden zugesetzt, und es wurde weitere 2 h auf 75 - 80°C erwärmt. Das Gemisch wurde über ein Gemisch (je 1 l) Ethylacetat und Eis gegossen und nach dem Schütteln in einem Scheidetrichter wurden die Schichten getrennt. Die wässrige Phase wurde mit 5 x 1000 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit 3 x 4 l Wasser, 3 x 2 l 0,5 n Salzsäure gewaschen, (über MgSO₄) getrocknet und auf ein Volumen von etwa 2,5 l eingengt. Nach dem Kühlen wurde das ausgefallene Produkt, das sich gebildet hatte, gesammelt: 9,0 g, Schmp. 151-153°C. Die Mutterlauge wurde auf das halbe Volumen eingengt, gekühlt, und eine zweite Ausbeute, 34,2 g, Schmp. 148-151°C, wurde gesammelt. Gesamtausbeute durch Kristallisieren: 52,2 g. Dieses Material erwies sich hauptsächlich als Einzel-Diastereomer, als Diastereomer B bezeichnet. Nach Umkristallisieren aus Ethylacetat wurden farblose Kristalle erhalten, Schmp. 159-161°C. Dies erwies sich zu etwa 90 % als Diastereomer B. ¹H-NMR (CDCl₃) ppm (δ): 1,33 (d, 3H, J = 6 Hz).

Die Mutterlauge wurde dann im Vakuum zur Trockne eingengt, um 68 g zurückbleibendes Öl zu liefern. Das Öl wurde an einer Kieselgelsäule (1 kg), 48-63 µm) unter Elution zuerst mit 8 l 9:1 Toluol/Ethylether, dann mit 4 l 85:15 Toluol/Ethylether chromatographiert. Die Fraktionen wurden dünnschichtchromatographisch überwacht, wobei ein 1:1 Toluol/Ethylether-Lösungsmittel verwendet und mit Phosphomolybdänsäure entwickelt wurde. Gleiche Fraktionen wurden vereinigt und im Vakuum zu 48,6 g Öl eingengt, das überwiegend Diastereomer A war. Die Gesamtausbeute betrug 52,2 g. (B) plus 48,6 g (A) = 88,6 %.

Das vorstehend erhaltene Diastereomer A, 18 g, wurde mit Ethylacetat verrieben, wobei 6,8 g festes Material zurückblieben, Schmp. 116 - 132 °C, das nach NMR-Analyse Diastereomer A/Diastereomer B, 3:2, war. Die Mutterlauge vom Verreiben wurde im Vakuum zur Trockne eingengt, um 11 g gereinigtes Diastereomer A zu erhalten.

- 21 -

B.dl-6-Benzoyloxy-8-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3aS*,4-dihydro-(2H,3H)-pyrrolo/1,2-a/-chinolin-1,5-dion (Diastereomer A)

In einen Kolben unter Stickstoffatmosphäre werden 1,27 g (26,54 mMol) Natriumhydrid (50%ige Suspension in Öl) gegeben. Das Öl wurde durch Waschen mit Hexan (4 x 250 ml) entfernt, dann wurden 125 ml Dimethylformamid (DMF) zugesetzt und die Aufschlämmung auf 5 °C gekühlt. Eine Lösung von 8,76 g (23,08 mMol) des in Beispiel 1A erhaltenen Diastereomeren A in 125 ml DMF wurde über 3 - 5 min zugetropft, wobei die Reaktionstemperatur bei oder unter 8 °C gehalten wurde. Das Gemisch konnte sich dann auf Raumtemperatur erwärmen und wurde 4 h gerührt. Dann wurde es auf 10 °C gekühlt, eine Lösung von 4,54 g (3,16 ml, 26,54 mMol) Benzylbromid in 30 ml DMF über eine Minute zugesetzt und bei Raumtemperatur 17 h gerührt. Es wurde dann in ein Gemisch aus jeweils 500 ml Wasser und Ethylacetat gegossen, gerührt und die Schichten getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit 500 ml-Portionen Ethylacetat extrahiert, die vereinigten Extrakte wiederum mit je 500 ml-Portionen Wasser, 0,5 n Salzsäure, 5%igen wässrigen Bicarbonats, Salzlösung gewaschen, dann (über MgSO₄) getrocknet. Abdampfen im Vakuum ergab ein Rückstandsöl, das in siedendem Ethylether aufgenommen wurde, und heißes Hexan (etwa 50 ml) wurde sorgfältig bis zum Trübungspunkt zugesetzt. Das Gemisch wurde in Eis gekühlt und filtriert, um 3,99 g hell-gelben Feststoff, in zwei Ausbeuten gesammelt, zu erhalten.

Die Mutterlauge wurde im Vakuum zur Trockne eingeeengt und der Rückstand, 6,5 g, chromatographisch an einer Säule getrennt, die 420 g Kieselgel enthielt, wobei mit Toluol/Ethylether eluiert wurde. Einengen der produkthaltigen Fraktionen ergab 1,2 g der Titelverbindung. Gesamtausbeute 5,19 g (48 %). Mehrmaliges Kristallisieren aus Methanol lieferte reines Diastereomer A-Benzylether, Schmp. 123-124 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , ppm (δ): 1,52 (d, 3H, $J = 6 \text{ Hz}$, $\text{O-CH}_2\text{-CH}_3$), 1,43 bis 1,93 (m, 5H), 2,02-2,93 (m, 7H), 3,90-4,73 (m, 2H, 8-OCH CH_3 und 3a-H), 5,10 (s, breit, 2H, OCH $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6,23 (d, 1H, $J = 2 \text{ Hz}$, 7-H), 6,88-7,77 (m, 10H, Phenyle), 7,97 (d, 1H, $J = 2 \text{ Hz}$, 9-H). IR (KBr) cm^{-1} : 2900 (CH), 1709, 1680 (C=O).

Analyse für $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N}$:

ber.: C 76,73, H 6,65, N 2,98

gef.: C 76,53, H 6,68, N 2,96

C. dl-6-Benzyl-5-hydroxy-5-ethoxycarbonylmethyl-8-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3aS*, 4-dihydro-(2H,3H)-pyrrolo[1,2-a]chinolin-1-on
(Diastereomer A)

Unter einer Stickstoffatmosphäre und unter Verwendung wasserfreier Reagentien und Anwendung wasserfreier Bedingungen wurde ein Rundkolben mit 8,24 ml n-Butyllithium (2,4 m in Hexan, 19,8 mMol) und Tetrahydrofuran (THF), 10 ml, beschickt. Das Gemisch wurde auf -78°C gekühlt, eine Lösung von 2,78 ml (19,8 mMol) Diisopropylamin in 10 ml THF wurde über 2 min zugetropft, wobei die Innentemperatur unter -65°C gehalten wurde. Dann wurde eine Lösung von 1,93 ml (19,8 mMol) Ethylacetat in 5 ml THF über 2 min bei der gleichen Temperatur ($<-65^\circ\text{C}$) zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 0,25 h bei -78°C gerührt. Hierzu wurden 7,14 g (15,2 mMol) dl-6-Benzyl-8-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3aS*, 4-dihydro(2H,3H)-pyrrolo[1,2-a]chinolin-1,5-dion, Diastereomer A, Schmp. $122-125^\circ\text{C}$ des Beispiels 1B, gelöst in 80 ml THF, gegeben. Auch diese Zugabe erfolgte bei unter -65°C . Das Reaktionsgemisch wurde 0,3 h gerührt, dann wurden 1,13 ml (19,8 mMol) Essigsäure zugesetzt, darauf 75 ml Wasser. Die organischen Lösungsmittel wurden im Vakuum bei Raumtemperatur abgezogen, der wässrige Rückstand mit 500 ml Ethylether und 100 ml Wasser verdünnt, das Gemisch geschüttelt und die Schichten getrennt. Die Etherschicht wurde mit (je 150 ml) 0,5 n Salzsäure, Natriumbicarbonatlösung, Salzlösung gewaschen (über MgSO_4) getrocknet und der Ether im Vakuum abgezogen, um 8,37 g Produkt, ein farbloser Feststoff, zu liefern. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 0,79-1,43 (m, 6H, Methyle), 1,47-2,33 (m, 7H), 2,37-2,97 (m, 6H), 6,5 (d, 1H, $J = 14 \text{ Hz}$), 3,77 - 4,63 (m, 4H), 4,70 (s, breit, OH), 5,13 (s, breit, 2H), 6,4 (d, 1H, $J = 2 \text{ Hz}$), 7,00-7,67 (m, 10H, Phenyle), 8,27 (d, 1H, $J = 2 \text{ Hz}$).

D. dl-5,6-Dihydroxy-5-ethoxycarbonylmethyl-8-(5-phenyl-2-pentyl-
oxy)-3aS*,4-dihydro-(2H,3H)pyrrolo[1,2-a]chinolin-1-on
(Diastereomer A)

Der im vorhergehenden Abschnitt C erhaltene Benzylether (8,27 g, 14,85 mmol) wurde in 500 ml Ethanol gelöst, 6 g Pd/C (5 %) wurden zugesetzt und das Gemisch wurde bei 2,8 - 3,5 bar (40 - 50 psi) 0,66 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Methylenchlorid aufgenommen, filtriert und im Vakuum zu 6,59 g farblosen Schaums (95 %) eingeeengt.

¹H-NMR (CDCl₃) ppm (J): 1,10-1,45 (m, 6H, Methyle), 1,48-2,25 (m, 7H), 2,26-2,97 (m, 6H), 3,22 (d, 1H, J = 14 Hz), 3,75-4,63 (m, 4H), 5,4 (s, breit, OH), 6,25 (d, 1H, J = 2 Hz), 7,0-7,42 (m, 5H), 7,93 (d, 1H, J = 2 Hz), 8,83 (s, breit, OH).

E. dl-6-Acetoxy-5-ethoxycarbonylmethylen-8-(5-phenyl-2-pentyl-
oxy)-3aS*,4-dihydro-(2H,3H)-pyrrolo[1,2-a]-chinolin-1-on (Diastereomer A)

Das im vorhergehenden Abschnitt D erhaltene Produkt, 6,49 g (13,90 mmol) wurde in 350 ml Methylenchlorid gelöst, 30 ml (21,5 mmol) Triethylamin und 4,3 ml (45 mmol) Essigsäureanhydrid wurden zugesetzt und das Gemisch bei Raumtemperatur 0,75 h gerührt. Wässrige Natriumbicarbonatlösung, 50 ml, wurde zugesetzt und das organische Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der wässrige Rückstand wurde mit 700 ml Ethylether geschüttelt, der Extrakt mit 400 ml Wasser, 200 ml 0,5 n Salzsäure, 400 ml Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Abdampfen des Ethers im Vakuum bei Raumtemperatur ergab ein trübes Öl. Dieses wurde in heißem Methanol (etwa 65 ml) aufgenommen, nach dem Abkühlen schied sich ein farbloser Feststoff ab, 5,59 g, Schmp. 98-102°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,03-1,47 (m, 6H), 1,49-2,12 (m, 6H), 2,17-2,32 (m, 4H), 2,33-2,87 (m, 6H), 3,63-4,70 (m, 4H), 6,27-6,50 (m, 2H), 6,97-7,53 (m, 5H), 8,40 (d, 1H, $J = 2$ Hz).

F. dl-6-Acetoxy-5-ethoxycarbonylmethyl-8-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,3a^{*},4,5-tetrahydro-(2H)pyrrolo [1,2-a]chinolin-1-on
(Diastereomer A)

Das im vorhergehenden Abschnitt Erhaltene Olefin, 3,50 g (7,13 mMol) wurde in 250 ml Ethylacetat gelöst, 3,50 g 5 % Pd/C-Katalysator wurden zugesetzt und das Gemisch bei 2,8-3,5 bar (40 - 50 psi) 4 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, wobei mit 3 x 80 ml Ethylacetat gewaschen wurde. Filtrat und Waschflüssigkeit wurden nach ihrer Vereinigung im Vakuum eingengt, das verbliebene Öl in 135 ml siedendem Methanol gelöst und die anfallende Lösung abgekühlt. Nach Filtrieren wurden 2,32 g Produkt, Schmp. 94-96 °C, erhalten. Die Mutterlauge wurde im Vakuum zu einem Öl eingengt und das Öl mit Ethylether zu einer zweiten Ausbeute verrieben, 0,28 g, Schmp. 94-96 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,025-1,308 (m, 6H), 1,325-1,858 (m, 6H), 2,075-2,342 (m, 4H), 2,350-2,733 (m, 5H), 3,062 (q, 2H, $J = 3, 14$ Hz), 3,250-3,375 (m, 1H), 3,533-3,850 (m, 1H), 4,235 (q, 2H, $J = 6, 6\text{Hz}$), 4,267-4,442 (m, 1H), 6,39 (d, 1H, $J = 2$ Hz), 7,067-7,500 (m, 5H), 8,008 (d, 1H, $J = 2\text{Hz}$). IR (KBr) cm^{-1} : 2900, 1830, 1760, 1690. MS (Hochauflösung):

berechnet für $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{N}$: 493,2464
gefunden : 493,2445

Analyse für: $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{O}_6\text{N}$:

ber.: C 70,56, H 7,15, N 2,84
gef.: C 70,30, H 6,94, N 2,68

G. dl-6-Acetoxy-5-(2-acetoxyethyl)-8-(5-phenyl-2-pentyloxy)-1,2,3,3aS*,4,5-hexahydropyrrolo[1,2-a]chinolin-Hydrochlorid
(Diastereomer A)

Unter wasserfreien Bedingungen und einer Stickstoffatmosphäre wurden 2,235 g (4,53 mMol) dl-6-Acetoxy-5-ethoxycarbonyl-methyl-8-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,3aS*,4,5-tetrahydro(2H)-pyrrolo[1,2-a]chinolin-1-on (Diastereomer A) des Abschnitts F in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gelöst, 0,688 g (18,13 mMol) Lithiumaluminiumhydrid wurden zugesetzt und das Gemisch 2 h rückflußgekocht. Das Gemisch wurde auf -6°C gekühlt, und 20 ml 10gewichtsprozentige wässrige Natronlauge wurde über 10 min so zugetropft, daß die Temperatur nicht über 0°C hinausging. Das anfallende Gemisch wurde filtriert, wobei mit 5 x 200 ml Ethylacetat gewaschen wurde. Das Filtrat und die Waschflüssigkeiten wurden vereinigt und mit 500 ml Salzlösung gewaschen, (über MgSO_4) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft, um 1,87 g nahezu weißen Schaum zu liefern. Der Schaum wurde in 20 ml Metyhlenchlorid gelöst, 2 ml (21,1 mMol) Essigsäureanhydrid und 4 ml (28,6 mMol) Triethylamin wurden zugesetzt und das Gemisch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 600 ml Ethylether wurden die Schichten getrennt, die Etherphase wurde mit 250 ml Salzlösung gewaschen, (über MgSO_4) getrocknet und der Ether im Vakuum abgezogen, um 2 g hellgrünes Öl zu ergeben. Säulenchromatographie an 110 g Kieselgel (48 - 63 μm) unter Elution mit 2 l 95:5 Toluol/Ethylether lieferte 1,65 g Produkt als freie Base (Öl). Die freie Base wurde in 250 ml Ethylether gelöst, und 20 ml mit Chlorwasserstoff gesättigter Ethylether wurde zugegeben. Der ausgefallene Feststoff wurde durch Dekantieren von Ether gesammelt, mit 2 x 25 ml des gleichen Lösungsmittels gewaschen. Restliches Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, um einen klaren, glasartigen Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (freie Base) (CDCl_3) ppm (δ): 1,27 (d, 3H), 1,38-3,54 (m, 18H), 2,03 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,88-4,40 (m, 3H), 5,92 (s, 2H), 6,92-7,64 (m, 5H). IR (CHCl_3) μm : 3,45, 5,65, 5,75. MS (Hochauflösung), M^+ :

berechnet für $C_{29}H_{37}O_5N$: 479,2738
gefunden : 479,2705

Analyse für $C_{29}H_{37}O_5N \cdot HCl$:

ber.: C 67,57, H 7,38, N 2,72

gef.: C 67,84, H 7,42, N 2,80

Diastereomer B der Titelverbindung wurde nach der gleichen Arbeitsweise und in der gleichen Ausbeute wie oben erhalten, ausgehend aber von dl-6-Acetoxy-5-ethoxycarbonylmethyl-8-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,3aR*,4,5-tetrahydro-(2H)-pyrrolo[1,2-a]chinolin-1-on, als Ausgangsmaterial.

Beispiel 2

A. dl-6-Benzoyloxy-8-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3aR*,4-dihydro-(2H,3H)-pyrrolo[1,2-a]chinolin-1,5-dion (Diastereomer B)

Unter Verwendung von 17,0 g (44,81 mMol) Diastereomer B von 6-Hydroxy-8-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3a,4-dihydro-(2H,3H)-pyrrolo[1,2-a]chinolin-1,5-dion, erhalten in Beispiel 1A (umkristallisierte Feststoffe, Schmp. 158-161°C) anstelle des Diastereomeren A bei der Arbeitsweise des Beispiels 1B und 2,47 g (51,53 mMol) Natriumhydrid, 6,13 ml (51,53 mMol) Benzylbromid und 1000 ml DMF wurden 15,43 g (73,4 %) der Titelverbindung erhalten. Ein gereinigtes Produkt, Schmp. 103,5 bis 105 °C, wurde nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ethylether erhalten. 1H -NMR ($CDCl_3$) ppm (δ): 1,31 (d, 3H, J = 6 Hz, 8-OCH $\underline{C}H_3$), 1,53-2,02 (m, 5H), 2,09-2,92 (m, 7H), 4,03-4,80 (m, 2H, 8-OCH $\underline{C}H_3$ und 3a-H), 5,11 (s, breit, 2H, OCH $\underline{2}C_6H_5$), 6,24 (d, 1H, J = 2 Hz, 7- \underline{H}), 6,72-7,68 (m, 10H, Phenyle), 7,98 (d, 1H, J = 2 Hz, 9- \underline{H}). IR (KBr), cm^{-1} : 2900 (CH), 1690, 1650 (C=O). Massenspektrum (Hochauflösung), M^+ :

berechnet für $C_{30}H_{31}O_4N$: 469,2253
gefunden für : 469,2226

Basis-Peak (m/e) 91.

Analyse für $C_{30}H_{31}O_4N$:

ber.: C 76,73, H 6,65, N 2,98

gef.: C 76,25, H 6,62, N 2,88

B. Diastereomeren-Gemisch von dl-7-Acetoxy-(2-acetoxyethyl)-9-(5-phenyl-2-pentyloxy)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-(1H)-pyrido[1,2-a]chinolin-Hydrochlorid

Bei Wiederholung der Arbeitsweise des obigen Abschnitts 2A, aber ausgehend vom Diastereomeren-Gemisch von 4a,5-Dihydro-7-hydroxy-9-(5-phenyl-2-pentyloxy)-(2H,3H,4H)-pyrido [1,2-a]chinolin-1,6-dion, wird die Titelverbindung ebenso als ein Diastereomeren-Gemisch erhalten.

Beispiel 3

dl-, d-(+)- und l-(-)-6,8-Dihydroxy-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]chinolin-5-on

A. Rechtsdrehendes Isomer

Ein Gemisch aus 11,2 g (45,3 mMol) d-(+)-6,8-Dimethoxy-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]chinolin-5-on und je 100 ml Essigsäure und 48 %ige Bromwasserstoffsäure wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 2,5 h auf 67°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand mit Wasser gemischt und mit Natriumbicarbonatlösung auf pH 7,0 eingestellt. Das neutrale Gemisch wurde mit 6 x 100 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, (über MgSO₄) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum zu 9,0 g (91 %) Produkt, einem gelben Feststoff, eingeengt. Eine 100 mg-Probe wurde aus Chloroform kristallisiert, Schmp. 202-203°C, $[\alpha]_D^{+108}$ (c = 1, CHCl₃). MS (m/e): 218 (Basis-Peak), 219 (M⁺).

B. Links-drehendes Isomer

Nach der gleichen Arbeitsweise wurden 10,2 g l-(-)-6,8-Dimethoxy-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]chinolin-5-on und je 50 ml Essigsäure und 48%ige Bromwasserstoffsäure zu 9,2 g Produkt, Schmp. 190-192°C, $[\alpha]_D^{-91,4}$ (c = 1, CHCl₃) umgesetzt.

Racemat

Nach der gleichen Arbeitsweise wird dl-6,8-Dimethoxy-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]chinolin-5-on in dl-6,8-Dihydroxy-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]chinolin-5-on umgewandelt.

C. 6-Hydroxy-8-(5-phenyl-2R-pentyloxy)-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]chinolin-5-on

Ein Gemisch von 7,4 g (33,8 mMol) d-(+)-6,8-Dihydroxy-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]chinolin-5-on, 9,55 g (69,2 mMol) gepulvertem Kaliumcarbonat und 37 ml Dimethylformamid wurde unter einer Stickstoffatmosphäre auf 80°C erwärmt, 8,391 g (34,6 mMol) 5-Phenyl-2S-pentylmesylat wurden zugesetzt und es wurde 90 min weiter auf 80°C erwärmt. Das Dimethylformamid wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand wurde mit 5 x 50 ml Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten Extrakte mit Wasser, Salzlösung gewaschen und (über MgSO₄) getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte 13,7 g Rohprodukt, das an einer Kieselgelsäule gereinigt wurde, wobei mit einem Gemisch gleicher Volumina Methylenchlorid und Hexan und Methylenchlorid/Ethylacetat eluiert wurde. Die Produktfraktionen wurden vereinigt und zu 8,52 g des gewünschten Produkts eingeeengt.
¹H-NMR (CDCl₃) ppm(δ): 1,30 (d, 3H), 5,35 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 7,1 (s, 5H), 12,7 (s, 1H, OH).

D. 6-Acetoxy-8-(5-phenyl-2R-pentyloxy)-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]chinolin-5-on

Ein Gemisch von 3,138 g (8,6 mMol) der im vorhergehenden Abschnitt erhaltenen 6-Hydroxy-Verbindung, 30 ml Pyridin und 9 ml Essigsäureanhydrid wurde über Nacht unter Stickstoff auf 80°C erwärmt. Das Pyridin wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, mit Wasser gewaschen und (über MgSO₄) getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels lieferte ein zurückbleibendes Öl, das chromatographisch an einer Kieselgelsäule unter Elution mit Methylenchlorid gereinigt wurde. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und das Lösungsmit-

tel im Vakuum abgezogen, um 2,193 g des gewünschten Produkts zu liefern. Reaktion der vereinigten weniger polaren Fraktionen (1,11 g) mit frischem Essigsäureanhydrid nach der obigen Arbeitsweise und Aufarbeiten wie oben ergab weitere 1,105 g Produkt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm(δ): 1,30 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 5,80 (s, 2H, aromatisch), 7,20 (s, 5H, Phenyl).

E. 6-Hydroxy-5-carboxymethylen-8-(5-phenyl-2R-pentyloxy)-2,3,3aS, 4-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]chinolin-lacton

Unter Stickstoffatmosphäre und wasserfreien Bedingungen wurden 70 ml trockenes Tetrahydrofuran auf -5°C gekühlt und 1,490 g (14,76 mMol) Diisopropylamin zugesetzt, dann 9,22 ml (14,76 mMol) n-Butyllithium in Hexan zugetropft, wobei das Gemisch unter 0°C gehalten wurde. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch 30 min bei -5°C gerührt und auf -67°C gekühlt. Ethylacetat (648 mg, 7,36 mMol) wurde zugetropft, wobei das Reaktionsgemisch unter 67°C gehalten wurde. Nach der Zugabe wurde das anfallende Gemisch 1 h bei -67°C gerührt. Hierzu wurden 1,989 g (4,9 mMol) der 6-Acetoxy-Verbindung, erhalten im vorhergehenden Abschnitt, gelöst in 10 ml Tetrahydrofuran, gegeben und das anfallende Gemisch 3,5 h bei -74°C gerührt. Essigsäure wurde zugesetzt, um das Gemisch auf pH 5,5 einzustellen. Nachdem sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen konnte, wurde es mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Extrakte mit Wasser gewaschen, (über MgSO_4) getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingengt. Das zurückbleibende Öl wurde an Kieselgel chromatographiert, wobei mit Methylenchlorid/Hexan und schließlich mit Ethylacetat eluiert wurde. Produktfraktionen wurden vereinigt und zur Trockne eingengt, um 1,13 g des Titel-Lactons zu liefern. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,3 (d, 3H), 5,70 (m, 2H, aromatisch), 6,05 (m, 1H, Olefin), 7,10 (s, 5H, Phenyl).

F. 2-[6-Hydroxy-8-(5-phenyl-2R-pentyloxy)-1,2,3,3aS,4,5R-hexahydropyrrolo[1,2-a]chinolin-5-yl]essigsäure-lacton

Eine Lösung von 1,157 g (2,98 mMol) des im vorhergehenden Abschnitt erhaltenen ungesättigten Lactons in 100 ml Methanol wurde auf 50°C erwärmt, und 15 ml 5 n Natronlauge und 1,41 g Raney-Legierung wurden zugesetzt, letztere in Teilmengen über etwa 5 min. Das Gemisch wurde dann 3,5 h bei 55°C gerührt, filtriert, um Raney-Legierung zu entfernen, der Kuchen mit Methanol gewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Zum Rückstand wurden 75 ml 1 n Salzsäure gegeben, der ausgefallene Feststoff wurde mit Ethylacetat extrahiert, die Extrakte (über MgSO₄) getrocknet und zu 622 mg Rohprodukt, einem Öl, eingeeengt. Das Öl wurde chromatographisch an Kieselgel gereinigt, wobei mit Methylenchlorid (15 Fraktionen), Ethylacetat (3 Fraktionen) eluiert und die Säule mit Methanol freigespült wurde, die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt (Fraktionen 2-10) und im Vakuum zu 322 mg des gewünschten Lactons eingeeengt. ¹H-NMR (CDCl₃) ppm (δ): 1,30 (d, 3H), 4,15 (m, 1H), 5,57-5,93 (m, 2H), 7,08 (s, 5H).

G. 6-Hydroxy-5-(2-hydroxyethyl)-8-(5-phenyl-2R-pentyloxy)-1,2,3,3aS*,4,5R*-hexahydropyrrolo[1,2-a]chinolin

Ein Gemisch von 10 ml trockenem Tetrahydrofuran und 340 mg (0,87 mMol) des im vorhergehenden Abschnitt erhaltenen gesättigten Lactons wurde gerührt, um Lösung bewirken, 33 mg (0,87 mMol) Lithiumaluminiumhydrid wurden zugesetzt und das Gemisch 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einiger weniger Tropfen Wasser abgeschreckt, der pH mit 1 n Salzsäure auf 6,0 eingestellt und das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, (über MgSO₄) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingeeengt, um

344 mg zurückbleibendes Öl zu liefern. Das Öl wurde auf eine Kieselgelsäule gebracht und mit Methylenchlorid/Ethylacetat eluiert und mit Methanol durchgespült. Produktfraktionen wurden vereinigt und im Vakuum zur Trockne eingeengt, um 323 mg eines Öls zu ergeben, $[\alpha]_D^{20} +46,5$ ($c = 1$, CHCl_3). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,20 (d, 3H), 3,60 (t, 2H, CH_2OH), 4,10 (m, 1H), 5,65 (m, 2H), 7,10 (s, 5H).

Beispiel 4

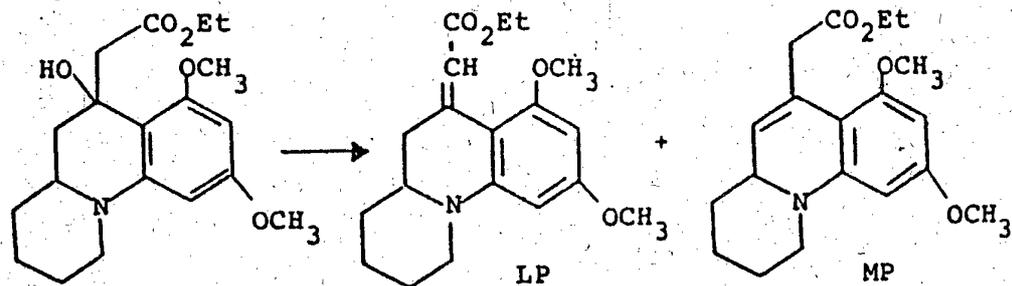
A. dl-6-Ethoxycarbonylmethyl-6-hydroxy-7,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrido[1,2-a]chinolin

Zu einer Lösung von 5,05 g (0,05 Mol) Diisopropylamin in 100 ml Tetrahydrofuran (THF) unter einer Stickstoffatmosphäre und wasserfreien Bedingungen bei 0°C wurden 31,25 ml (0,05 Mol) 1,6 m n-Butyllithium in Hexan getropft, das Gemisch 20 min bei 0°C gerührt, dann auf -78°C gekühlt. Eine Lösung von 4,4 g (0,05 Mol) Ethylacetat in 20 ml THF wurde zugetropft, das anfallende Gemisch 1 h bei -78°C gerührt, dann eine Lösung von 3,0 g (0,0115 Mol) dl-7,9-Dimethoxy-6-oxo-1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrido[1,2-a]chinolin in 20 ml THF über 30 min zugetropft. Das Gemisch wurde 15 min nach beendeter Zugabe gerührt, durch Zusatz von 3,6 g Essigsäure bei -78°C abgeschreckt und in Wasser gegossen. Extraktion mit Ethylether und Abdampfen des Lösungsmittels von den Extrakten ergab 4,0 g Rohprodukt. Dieses wurde chromatographisch an 200 g Kieselgel unter Elution mit Ethylether gereinigt und ergab 3,0 g gereinigtes Produkt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,35 (t, 3H), 4,20 (q, 2H), 4,70 (s, 1H, OH), 5,90 (m, 2H,

aromatisch).

Die weniger polaren chromatographischen Fraktionen wurden vereinigt und zur Trockne eingengt, um 600 ml olefinisches Material zu ergeben.

B.



Zu einer Suspension von 6 g Magnesiumsilicatgel (Florisil) in 30 ml Benzol wurden 3,0 g dl-6-Ethoxycarbonylmethyl-6-hydroxy-7,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrido[1,2-a]chinolin gegeben und das Gemisch 2 h auf Rückfluß erwärmt. Dünnschichtchromatographie einer Probe auf einer Kieselgelplatte unter Elution mit Ethylether zeigte 2 Flecken, R_f 0,7 und 0,5, identisch mit der weniger polaren Fraktion (600 mg), die im vorigen Abschnitt A erhalten wurde.

Das obige Reaktionsgemisch wurde filtriert, um das Magnesiumsilicatgel zu entfernen, und das Benzol abgedampft, um 2,6 g Rohmaterial zu hinterlassen, das mit dem weniger polaren Gemisch (600 mg) des vorherigen Abschnitts vereinigt wurde. Das Rohgemisch (3,2 g) wurde auf eine Kieselgelsäule gebracht und Hexan/Ethylether eluiert, um 1,5 g LP-Produkt (R_f 0,7) mit einer IR-Carbonylbande bei 1715 cm^{-1} sowie 1,5 g MP-Material (R_f 0,5) mit einer IR-Carbonylbande bei 1750 cm^{-1} zu liefern.

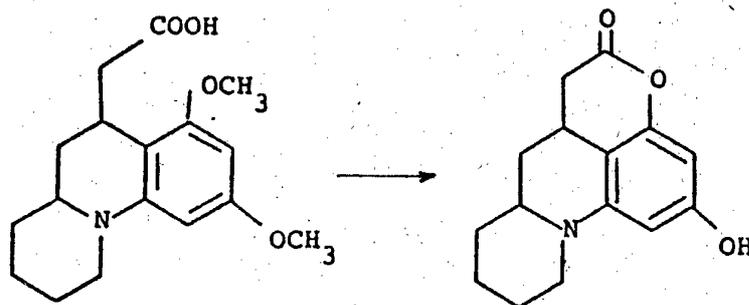
Das LP-Produkt wurde durch das ¹H-NMR-Spektrum als dl-6-Ethoxycarbonylmethylen-7,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrido[1,2-a]chinolin identifiziert.

Das MP-Produkt wurde ebenso als dl-6-Ethoxycarbonylmethyl-7,9-dimethoxy-2,3,4,4a-tetrahydro-(1H)-pyrido [1,2-a]chinolin identifiziert.

C. dl-6-Carboxymethyl-7,9-dimethoxy-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pyrido[1,2-a]chinolin

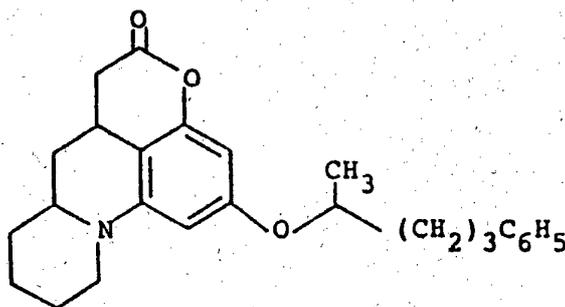
In einen mit Magnetrührer, Kühler und Stickstoffeinlaß ausgestatteten Kolben wurden 986 mg (2,97mmol) dl-6-Ethoxycarbonylmethylen-7,9-dimethoxy-1,2,3,4,4a,5-hexahydropyrido[1,2-a]-chinolin und 130 ml absolutes Methanol gebracht. Das Gemisch wurde auf 40°C erwärmt, dann wurden 74 ml 1 n Natronlauge zugegeben, die Temperatur stieg auf 45 - 50°C, und 1,39 g Raney-Legierung wurden in Portionen zugesetzt. Das anfallende Gemisch wurde 70 min gerührt, konnte sich abkühlen, wurde filtriert und das Filtrat eingeeengt. Der flüssige Rückstand wurde zwischen Wasser und Chloroform verteilt, mit 1 n Salzsäure auf pH 5 angesäuert, geschüttelt und die Schichten getrennt. Die wässrige Schicht wurde erneut mit Chloroform extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Salzlösung gewaschen und (über MgSO₄) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde eingeeengt, um 826 ml Rohprodukt zu erhalten. MS (m/e): 305 (M⁺), 826mg(M-CH₂-COOH).

D.



In einen mit Magnetrührer und Trockeneiskühler ausgestatteten Kolben wurden 826 mg dl-6-Carboxymethyl-7,9-dimethoxy-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-(1H)-pyrido(1,2-a)chinolin, 50 ml Eisessig und 50 ml 48%ige Bromwasserstoffsäure gebracht. Der Kolben wurde 24 h auf 100°C erwärmt und das Reaktionsgemisch eingedampft. Der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt, mit 6 n Natronlauge auf pH 6-7 eingestellt, das Gemisch mit Natriumchlorid gesättigt und mit Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden (über Na₂SO₄) getrocknet und Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um die rohe Titelverbindung, einen öligen Schaum, 702 mg, zu ergeben. Gereinigt wurde chromatographisch an einer Kieselgelsäule unter Elution mit Chloroform/Ethylether. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und zu 390 mg eingeeengt. MS (m/e): 259 (M⁺), ¹H-NMR (CDCl₃) ppm (δ): 1-4 (m, 15H, aliphatisch und OH), 6,0 (m, 2H, aromatisch).

E. Lacton von dl-6-Carboxymethyl-7-hydroxy-9-(5-phenyl-2-pentyl-
oxy)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro[1H]-pyrido[1,2-a]chinolin



In einen ausgeflämten, mit Magnetrührer, Kühler und Stickstoffeinlaß-Kapillare ausgestatteten Kolben wurde eine Lösung von 390 mg (1,5 mMol) dl-6-Carboxymethyl-7,9-dihydroxy-2,3,4,4a,5,6-hexahydro(1H)pyrido[1,2-a]chinolin-lacton in 3 ml Dimethylformamid, dann 500 mg (3,62 mMol) gepulvertes Kaliumcarbonat gebracht. Das anfallende Gemisch wurde 30 min auf 70°C erwärmt, eine Lösung von 452 mg (1,95 mMol) dl-5-Phenyl-2-methylsulfonyloxypentan in 2 ml

Dimethylformamid wurde zugesetzt und das Gemisch 3,5 h auf 80°C erwärmt. Weitere 135 mg dl-5-Phenyl-2-methylsulfonyloxypentan in einem ml DMF wurden zugesetzt, und es wurde weitere 1,8 h auf 80°C erwärmt. Das Reaktionsgemisch konnte sich abkühlen und wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wurde wieder auf 80°C erwärmt, 250 mg Kaliumcarbonat (Pulver) wurden zugesetzt und das Gemisch 4 h bei 80°C gehalten.

Eine weitere Teilmenge (135 mg) dl-5-Phenyl-2-methylsulfonyloxypentan in 1 ml DMF wurde zugesetzt, eine weitere Stunde erwärmt und das Gemisch wieder über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wurde mit Wasser zusammengebracht, mit Ethylacetat extrahiert und die vereinigten Extrakte mit Wasser, Salzlösung gewaschen und (über MgSO₄) getrocknet. Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum lieferte ein braunes Öl, das chromatographisch an einer Kieselgelsäule (50 g, 210 - 62 µm bzw. 70 bis 230 mesh), gepackt mit Chloroform und eluiert mit dem gleichen Lösungsmittel, gereinigt wurde. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und erneut chromatographiert, wobei mit Isopropylether/Hexan, 2:1, eluiert wurde, um 263 mg des gewünschten Produkts zu ergeben. Das ¹H-NMR-Spektrum stimmte mit der Struktur der Titelverbindung überein: 1,30 (d, 3H), 4,15 (m, 1H), 5,95-6,25 (m, 2H, aromatisch), 7,20 (s, 2H, Phenyl), Peaks, ppm (δ).

F. dl-6-(2-Hydroxyethyl)-7-hydroxy-9-(5-phenyl)-2-pentyloxy)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro(1H)pyrido[1,2-a]chinolin und das Diacetat

a. Unter einer Stickstoffatmosphäre und wasserfreien Bedingungen wurden zu einer Lösung von 263 mg (0,65 mMol) des Lactons von dl-6-Carboxymethyl-7-hydroxy-9-(5-phenyl-2-pentyloxy)-2,3,4,4a,5,6-hexahydro(1H)pyrido[1,2-a]chinolin in 20 ml Tetrahydrofuran (THF) in Portionen über 3 min 25 mg (0,66mMol) Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Das anfallende Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch

Zugabe von Wasser abgeschreckt, der pH mit 1 n Salzsäure auf 6,0 eingestellt und das Gemisch zwischen Wasser und Ethylacetat verteilt. Die vereinigten organischen Schichten wurden mit Salzlösung gewaschen, (über $MgSO_4$) getrocknet und zur Trockne eingeengt, um 275 mg der gewünschten Dihydroxyverbindung, ein Öl, zu liefern.

b. Das Produkt von Teil a, 266 mg (0,65 mMol) wurde in 10 ml Methylenchlorid und 1,8 ml Pyridin gelöst. Hierzu wurden 0,6 ml Essigsäureanhydrid gegeben, und das Gemisch wurde unter Stickstoff bei Raumtemperatur 48 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeengt, der Rückstand in Ethylacetat gelöst, mit Wasser, Salzlösung gewaschen und (über $MgSO_4$) getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels ergab 317 mg Rohprodukt. Dieses wurde chromatographisch an 50 g Kieselgel (210-62 μm bzw. 70-230 mesh) unter Eluieren mit Chloroform gereinigt. Die Fraktionen 3-8 wurden vereinigt und zur Trockne eingeengt, um 250 mg des gereinigten Diacetats zu ergeben. 1H -NMR ($CDCl_3$) ppm (δ): 1,30 (d, 3H), 2,05 (s, 3H, Acetat), 2,30 (s, 3H, phenolisches Acetat), 6,05 (d, 1H), 6,20 (breites Singulett, 1H), 7,20 (s, 5H); MS (m/e): 493 (M^+), 406 ($M-CH_2CH_2OCOCH_3$).

c. Zu 10 ml Methanol wurden 0,79 ml 1 n Natronlauge und 187 mg (0,38 mMol) des im obigen Teil B erhaltenen Diacetats gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Stickstoff in der Kälte 2 h gerührt. Es wurde mit 1 n Salzsäure neutralisiert, zur Trockne eingeengt, der Rückstand in Ethylether aufgenommen, mit Wasser gewaschen und (über $MgSO_4$) getrocknet. Abdampfen des Ethers ergab 148 mg der Dihydroxyverbindung. MS (m/e): 409 (M^+), 364 ($M-CH_2CH_2OH$). 1H -NMR ($CDCl_3$) ppm (δ): 1,30 (d, 3H), 5,90 (s, 2H, aromatisch), 7,20 (s, 5H, Phenyl).

Beispiel 5

A. 3,5-Dimethoxy- β -nitrostyrol

Eine Lösung von 34,5 g (0,208 Mol) 3,5-Dimethoxybenzaldehyd und 12,68 g (0,208 Mol) Nitromethan in 40 ml Methanol wurde un-

ter einer Stickstoffatmosphäre auf 0°C gekühlt. Hierzu wurde eine kalte Lösung von 8,43 g (0,211 Mol) Natriumhydroxid in 30 ml Wasser getropft und nach beendeter Zugabe weitere 15 min bei 0°C gerührt. Das Gemisch wurde mit Eiswasser verdünnt und langsam zu einer Lösung von 40 ml konzentrierter Salzsäure in 60 ml Wasser gegeben. Das ausgefallene Produkt (44 g) wurde durch Filtrieren gesammelt und aus Methanol kristallisiert, um 28,6 g, Schmp. 132°C, zu ergeben. J. Org. Chem., 27, 376 (1976) gibt den Schmp. mit 133,5 bis 134,5°C an.

B. 4-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5-nitrocyclohexen

Ein Druckbehälter aus rostfreiem Stahl wurde mit 28,6 g (0,137 Mol) 3,5-Dimethoxy- β -nitrostyrol, 20 g (0,378 Mol) Butadien, 40 ml Toluol und einigen wenigen Kristallen Hydrochinon beschickt. Der Behälter wurde unter Stickstoffatmosphäre auf -78°C gekühlt und verschlossen. Der verschlossene Behälter wurde 48 h auf 100°C erwärmt, gekühlt und das Reaktionsgemisch unter Stickstoff eingeengt. Der zurückbleibende Feststoff wurde aus Methanol kristallisiert, um 29,8 g der Titelverbindung zu ergeben, Schmp. 80,5-82°C. J. Org. Chem. 27, 376 (1962) gibt den Schmp. mit 73-75°C an. ¹H-NMR (CDCl₃) ppm (δ): 3,75 (s, 6H, OCH₃), 4,95 (m, 1H, CHNO₂), 5,75 (s, 2H, Olefin), 6,40 (s, 3H, aromatisch).

C. 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-cyclohexen-1-on

Dieses Produkt wurde aus 28,7 g (0,109 Mol) 4-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5-nitrocyclohexen nach der Nef-Reaktion unter Anwendung der Arbeitsweise von Wildman, J. Org. Chem., 17, 588 (1952) zur Herstellung von 6-Phenyl-3-cyclohexen-1-onen erhalten. Nach Umkristallisieren des Rohprodukts aus Isopropanol/Ethylether wurden 23,6 g der Titelverbindung erhalten, Schmp. 60-62°C, Lit.

[J. Org. Chem. 27, 376 (1962)], Schmp. 65,5-66,6°C.

D. 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)cyclohexanon

Ein Gemisch von 23,6 g 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-4-cyclohexen-1-on, 300 ml Ethanol und 3 g 10 % Pd/C-Katalysator wurde bei 2,8 bar (40 psi) hydriert. Nachdem die Wasserstoffaufnahme aufhörte, wurde das Gemisch filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und der Rückstand aus Isopropylether umkristallisiert, um 17 g Produkt zu erhalten, Schmp. 61-62°C, Lit. [J. Org. Chem., 27, 376 (1962)], Schmp. 62,5-63°C.

E. 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-1-(methoxycarbonylmethylen)cyclohexan

Zu einer Suspension von 3,9 g (0,081 Mol) 50 %igem Natriumhydrid in 500 ml wasserfreiem THF wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 16,2 g (0,089 Mol) Trimethylphosphonoacetat in 50 ml THF gegeben und das Gemisch 15 min gerührt. Eine Lösung von 17,4 g (0,074 Mol) 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)cyclohexanon in 100 ml THF wurde in Portionen zugesetzt, worauf das Gemisch 3 h auf 70°C erwärmt und auf 0°C gekühlt wurde. 5,4 g Eisessig wurden zugesetzt und das anfallende Gemisch mit Wasser verdünnt und mit Methylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden (über Na₂SO₄) getrocknet und zu 22 g Rohprodukt eingengt, das aus Isopropylether kristallisiert wurde; 20,4 g, Schmp. 80-81°C. ¹H-NMR (CDCl₃) ppm (δ): 3,60 (s, 3H, COOCH₃), 3,80 (s, 6H, OCH₃), 5,20 (s, 1H, Olefin), 6,34 (s, 3H, aromatisch). MS, exakte Masse für C₁₇H₂₄O₄: 292,3783
gefunden: 292,1658.

F. 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-1-(carboxymethylen)cyclohexan

Zu einer Lösung von 20 g des obigen Methylesters in 100 ml Methanol, 50 ml Wasser und 50 ml THF wurden 42 ml 5 n Natronlauge gegeben und das Gemisch auf dem Dampfbad 3 h erwärmt. Nach Verdünnen mit Eiswasser wurden 220 ml 1 n Salzsäure zugesetzt, das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert, die Extrakte (über Na_2SO_4) getrocknet und im Vakuum zu 20 g roher Säure eingengt. Umkristallisieren aus Methylenchlorid/Ethylether ergab 16,7 g Produkt, Schmp. 154-156°C. MS, exakte Masse für

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_4$: 278,3515

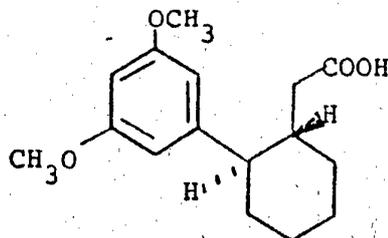
gefunden: 278,1526

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 3,70 (s, 6H), 5,15 (s, 1H), 6,30 (s, 3H), 10,90 (s, 1H, COOH).

G. dl-trans-2-[2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-cyclohexyl]essigsäure

Zu einer Lösung von 15 g (0,054 Mol) 2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-1-carboxymethylen-cyclohexan in 200 ml THF und 1 l flüssigem Ammoniak bei -33°C wurden 832 mg (0,119 Mol) Lithiummetall gegeben. Nachdem eine blaue Farbe entstanden war und 2 min bestehen blieb, wurde die Reaktion durch Zugabe von 15 g Ammoniumchlorid abgeschreckt. Das Ammoniak wurde unter einem Stickstoffstrom abgedampft. Wasser (200 ml) wurde zugesetzt, und die Lösung wurde mit 6 n Salzsäure auf pH 3,5 angesäuert. Die wässrige Schicht wurde mit Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte (über Na_2SO_4) getrocknet und zu 15 g Rohprodukt eingengt. Dieses wurde mit Hexan verrieben und filtriert, um 14,8 g Produkt zu liefern, Schmp. 110-111,5°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ) 270 MHz: 1,90 (d, 1H, $J = 14,6$ Hz), 2,16 (dd, 2H, $J = 14,7, 2,3$), 2,17 (td, 1H, $J = 11, 3$).

Aufgrund der obigen NMR-Daten wurde die nachfolgend wiedergegebene relative stereochemische Struktur zugeordnet.



H. dl-4a,10b-trans-7,9-Dimethoxy-2,3,4,4a,5,10b-hexahydro-1H-phenanthren-6-on

Zu einer Lösung von 14,7 g (0,052 Mol) trans-2-[2-(3,5-Dimethoxyphenyl)cyclohexyl]essigsäure, oben erhalten, in 28 ml Trifluoressigsäure bei 0°C wurden 20 ml Fluoroessigsäureanhydrid gegeben und das Gemisch 15 min bei 0°C gerührt. Die flüssigen Anteile wurden abgedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen, wieder mit Wasser, Natriumbicarbonatlösung, Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels ergab 15,7 g Rohprodukt, das aus Ethylether umkristallisiert wurde, um 12,5 g Titelverbindung, Schmp. 110-111°C zu ergeben. MS, exakte Masse berechnet für C₁₆H₂₀O₃: 260,3358
gefunden : 260,1404

I. dl-4a,10b-trans-7,9-Dihydroxy-2,3,4,4a,5,10b-hexahydro-1H-phenanthren-6-on

Eine Lösung von 12,3 g (0,047 Mol) dl-4a,10b-trans-7,9-Dimethoxy-2,3,4,4a,5,10b-hexahydro-1H-phenanthren-6-on in 220 ml Eisessig und 220 ml 48%iger Bromwasserstoffsäure wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 36 h auf 100°C erwärmt. Die flüchtigen An-

teile wurden unter vermindertem Druck abgezogen und der Rückstand chromatographisch an Kieselgel unter Elution mit Ethylacetat gereinigt, um 12 g Produkt, Schmp. 189-200°C, zu ergeben. Umkristallisieren aus Ethylacetat/Chloroform ergab 10 g Reinprodukt, Schmp. 200-201°C. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3COCD_3) ppm (δ): 6,50-6,10 (m, 2H, aromatisch), 13,0 (s, 1H, OH). MS, exakte Masse berechnet für $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3$: 232,2816
gefunden : 232,1097.

J. dl-4a,10b-trans-7-Hydroxy-9-(5-phenyl-2-pentyloxy)-2,3,4,4a,5,10b-hexahydro-1H-phenanthren-6-on

Ein Gemisch aus 9,9 g (0,043 Mol) dl-trans-7,9-Dihydroxy-2,3,4,4a,5,10b-hexahydro-1H-phenanthren-6-on, 7,1 g (0,103 Mol) Kaliumcarbonat und 120 ml DMF wurde 30 min auf 70°C erwärmt. Eine Lösung von 13,55 g (0,056 Mol) 2-Methylsulfonyloxy-5-phenylpentan in 10 ml DMF wurde in einer Portion zugesetzt und das Gemisch über Nacht auf 80°C unter Stickstoff erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Eiswasser verdünnt, mit Ethylacetat extrahiert, die Extrakte (über Na_2SO_4) getrocknet und im Vakuum zu 21 g Rohprodukt eingeeengt. Säulenchromatographie an 750 g Kieselgel unter Elution zuerst mit Chloroform/Hexan, dann Chloroform allein und schließlich mit Chloroform/Ethylether ergab 14 g Produkt, ein Öl. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,40 (d, 3H), 4,45 (m, 1H), 6,20-6,50 (m, 2H), 7,30 (s, 5H), 13,10 (s, 1H).

K. dl-4a,10b-trans-7-Benzoyloxy-9-(5-phenyl-2-pentyloxy)-2,3,4,4a,5,10b-hexahydro-1H-phenanthren-6-on

Zu einer Suspension von 720 mg (0,015 Mol) einer 50%igen Natriumhydrid-Öl-Dispersion in 25 ml DMF bei 0°C wurde eine Lösung von 5,0 g (0,013 Mol) dl-trans-7-Hydroxy-9-(5-phenyl-2-pentyloxy)-2,3,4,4a,5,10b-hexahydro-1H-phenanthren-6-on in 15 ml DMF ge-

trocknet, und das Gemisch konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Hierzu wurden in einer Portion 2,56 g (0,015 Mol) Benzylbromid gegeben und das Gemisch 18 h bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt. Zum Verdünnen wurde das Gemisch mit Wasser versetzt, das dann mit Ethylacetat extrahiert wurde. Die Extrakte wurden (über Na_2SO_4) getrocknet und Lösungsmittel abgedampft, um 7 g Rohprodukt zu ergeben, das chromatographisch an Kieselgel unter Elution mit Ethylether/Hexan gereinigt wurde. Einengen der produkthaltigen Fraktionen lieferte 5,8 g. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,10 (d, 3H), 5,10 (s, 2H), 6,23-6,54 (m, 2H), 6,95-7,70 (m, 10H).

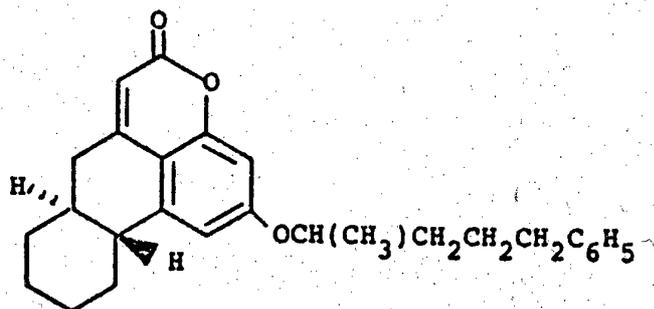
L. dl-4a-10b-trans-7-Benzyloxy-6-hydroxy-6-ethoxycarbonylmethyl-9-(5-phenyl-2-pentyloxy)-2,3,4,4a,5,10b-hexahydro-1H-phenanthren

Zu einer Lösung von 4,07 g (0,0403 Mol) Diisopropylamin in 100 ml THF bei 0°C wurde eine Lösung von 16,8 ml (0,0403 Mol) 2,4 m n-Butyllithium in Hexan gegeben und das Gemisch unter einer Stickstoffatmosphäre 1 h gerührt, dann auf -78°C gekühlt. Ein Gemisch von 3,55 g (0,0403 Mol) Ethylacetat in 10 ml THF wurde zutropft, wobei weitere 30 min bei -78°C gerührt wurde, dann wurden 5,8 g (0,0124 Mol) dl-trans-7-Benzyloxy-9-(5-phenyl-2-pentyloxy)-2,3,4,4a,5,10b-hexahydro-1H-phenanthren-6-on, gelöst in 20 ml THF, zutropft und das anfallende Gemisch 10 min gerührt. Eisessig (2,5 g) wurde zugesetzt, um das Reaktionsgemisch abzuschrecken, das Gemisch wurde mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden (über Na_2SO_4) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum zu 6,9 g Produkt eingeeengt, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 4,105 (q, 2H), 4,605 (s, 1H, OH), 5,055 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

M. dl-4a,10b-trans-7-Acetoxy-6-ethoxycarbonylmethylen-9-(5-phenyl-2-pentyloxy)-2,3,4,4a,5,10b-hexahydro-1H-phenanthren

Ein Gemisch von 6,9 g dl-trans-7-Benzyl-6-hydroxy-6-ethoxycarbonylmethyl-9-(5-phenyl-2-pentyloxy)-2,3,4,4a,5,10b-hexahydro-1H-phenanthren, 250 ml Ethanol und 3 g 5 % Pd/C-Katalysator wurde bei 2,8 bar (40 psi) hydriert. Abfiltrieren des Katalysators und Einengen des Filtrats lieferte 5,7 g Rückstand. Dieser wurde in 100 ml Methylenchlorid aufgenommen, 4,5 g Essigsäureanhydrid und 8,0 g Triethylamin wurden zugesetzt, und das Gemisch konnte über Nacht stehen. Die flüchtigen Anteile wurden im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Ethylacetat gelöst, mit Wasser gewaschen, (über Na_2SO_4) getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft, um 5,6 g Produkt zu ergeben, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

N. dl-4a,10b-trans-7-Hydroxy-6-carboxymethylen-9-(5-phenyl-2-pentyloxy)-2,3,4,4a,5,10b-hexahydro-1H-phenanthren-lacton



a. Zu einer Lösung von 5,6 g (0,011 Mol) dl-trans-7-Acetoxy-6-ethoxycarbonylmethylen-9-(5-phenyl-2-pentyloxy)-2,3,4,4a,5,10b-hexahydro-1H-phenanthren in 75 ml Tetrahydrofuran und 25 ml Ethanol wurden 56 ml 1 n Natronlauge gegeben und das Gemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 56 ml 1 n Salzsäure zugesetzt, das Gemisch mit Ethylacetat extrahiert und die Extrakt-

te über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels lieferte 5 g Rohprodukt, das chromatographisch an 400 g Kieselgel unter Elution mit Ethylether/Hexan gereinigt wurde. Produkthaltige Fraktionen wurden vereinigt und zur Trockne eingeengt, um 1,44 g eines weniger polaren Produkts und 2,2 g der polareren Titelverbindung zu erhalten. IR-Spektrum (CHCl_3): 1710 cm^{-1} . MS, exakte Masse, berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{O}_3$: 402,538
gefunden : 402,218.

b. Das weniger polare Produkt wurde als das entsprechende gesättigte Lacton identifiziert. IR (CHCl_3): 1725 cm^{-1} . MS, exakte Masse, berechnet für $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{O}_3$: 404,554
gefunden : 404,239.

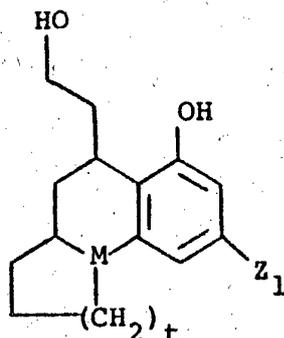
Alternativ wird das gesättigte Lacton aus der in Abschnitt 5H angefallenen 6,8-Dimethoxy-9-on-Verbindung durch schrittweisen Ablauf der Arbeitsweisen des Beispiels 4A-E hergestellt.

0. dl-4a,10b-trans-7-Hydroxy-6- β -(2-hydroxyethyl)-9-(5-phenyl-2-pentyloxy)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydrophenanthren

Eine Lösung von dl-4a,10b-trans-7-Hydroxy-6-carboxymethylen-9-(5-phenyl-2-pentyloxy)-2,3,4,4a,5,10b-hexahydro-1H-phenanthrenlacton (2,1 g, 5,2 mMol) in 100 ml Ethylether wurde zu 400 ml flüssigem Ammoniak gegeben. Lithiummetall (84 mg, 12 mMol) wurde in Portionen zugesetzt, und die blaue Farbe konnte 2 min bestehen bleiben. Das Reaktionsgemisch wurde mit 2,1 g Ammoniumchlorid abgeschreckt, das Ammoniak unter einem Stickstoffstrom abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 1 n Salzsäure auf pH 3 angesäuert und mit Methylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden (über Na_2SO_4) getrocknet und im Vakuum zu 2,1 g Rohprodukt eingeengt, das chromatographisch an Kieselgel unter Elution mit Isopropylether/Hexan-Gemischen gereinigt wurde, um 440 mg Titelverbindung zu ergeben. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 1,15 (d, 3H, CH_3), 3,80 (t, 2H, CH_2OH), 4,25 (m, 1H, OCH), 6,25-6,50 (m, 2H, aromatisch), 7,20 (s, 5H, Phenyl).

Erfindungsanspruch

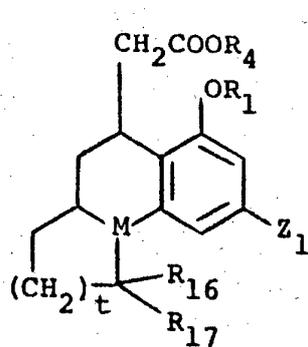
Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



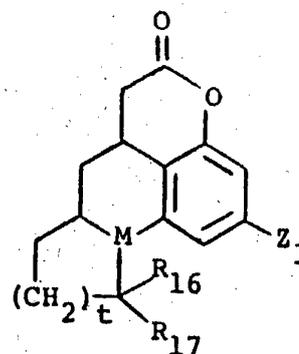
und ihrer O-Acetate und O,O-Diacetate, worin M CH oder N, t 1 oder 2 und Z₁ OH, Benzyloxy, (C₁-C₁₃)Alkoxy, (C₅-C₁₃)Alkyl, (C₅-C₁₃)Alkoxyalkyl, (C₈-C₁₃)Pyridylalkyl, (C₈-C₁₃)Pyridylalkoxy, (C₈-C₁₃)Pyridylalkoxyalkyl, (C₉-C₁₄)-Phenylalkyl, (C₉-C₁₄)Phenoxyalkyl, (C₉-C₁₄)Phenylalkoxy oder (C₉-C₁₄)Phenylalkoxyalkyl ist,

gekennzeichnet dadurch, daß

(a) eine Verbindung der Formel



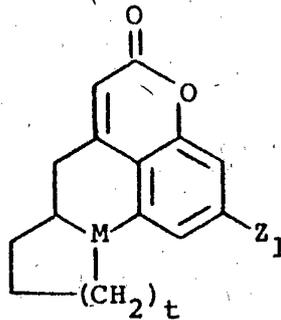
oder



worin R₁ H oder Acetyl, R₄ H, (C₁-C₄)Alkyl oder Benzyl ist und R₁₆ und R₁₇ jeweils Wasserstoff sind oder zusammen genommen ein Carbonyl-Sauerstoffatom bilden, und wenn M CH ist, R₁₆ und R₁₇

jeweils Wasserstoff sind, in Gegenwart eines reaktionsinerten Lösungsmittels und eines Reduktionsmittels, ausgewählt unter einem Metallhydrid oder Wasserstoff, in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators reduziert oder

(b) eine Verbindung der Formel



mit Lithiummetall und wasserfreiem, flüssigem Ammoniak reduziert wird.