



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 219 764 A5

4(51) C 07 D 215/02
 C 07 D 215/20
 C 07 D 311/20
 C 07 C 39/17
 C 07 C 39/42
 C 07 C 43/23

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D / 265 393 6
 (31) 358751/82
 457171/83

(22) 15.03.83
 (32) 16.03.82
 13.01.83

(44) 13.03.85
 (33) US

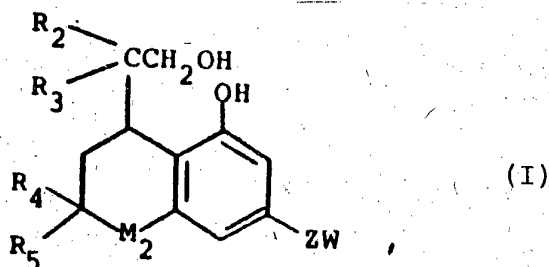
(71) siehe (73)

(72) Eggler, James F.; Johnson, Michael R.; Melvin, Lawrence S., US

(73) Pfizer, Inc., New York, N.Y. 10017, US

(54) Verfahren zur Herstellung bicyclischer, benzokondensierter Verbindungen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung bestimmter bicyclischer benzokondensierter analgetischer, Antidiarrhoe- und antiemetischer Mittel der Formel I und pharmazeutisch annehmbarer kationischer und Säureadditionssalze hiervon, worin die Substituenten die in der Beschreibung genannte Bedeutung aufweisen.
 Formel I



Verfahren zur Herstellung bicyclischer, benzokondensierter Verbindungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer bicyclischer benzokondensierter Verbindungen, insbesondere auf bestimmte 5-Hydroxy-7-substituierte-3,4-dihydro-2-H-benzopyrane, die auch in 4-Stellung substituiert sind, die entsprechenden Tetrahydrochinolin- und Tetralin-Analoga und Derivate hiervon und pharmazeutisch annehmbare kationische und Säureadditionssalze hiervon, brauchbar als ZNS-Mittel, insbesondere als analgetische, Antidiarrhoe- und antiemetische Mittel zur Verwendung in Säugetieren, den Menschen eingeschlossen.

Trotz der derzeitigen Verfügbarkeit einer Reihe von analgetischen Mitteln geht die Suche nach neuen und verbesserten Mitteln weiter, was auf das Fehlen eines zur Kontrolle breiter Schmerzspannen brauchbaren Mittels bei minimalen Nebenwirkungen hinweist. Das am allgemeinsten verwendete Mittel, Aspirin, ist von keinem praktischen Wert für die Kontrolle starken Schmerzes und zeigt bekanntlich verschiedene unerwünschte Nebenwirkungen. Andere, stärkere Analgetika, wie d-Propoxyphen, Codein und Mor-

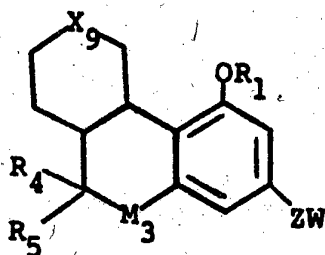
phin, besitzen Suchtneigung. Der Bedarf an verbesserten und starken Analgetika ist daher augenscheinlich.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Eine Reihe von analgetischen Dibenzo[b,d]pyranen mit Substituenten in 9-Stellung, wie Alkyl, Hydroxy und Oxo, sind beschrieben in den US-PS'en 3 507 885, 3 636 058, 3 649 650, 3 856 821, 3 928 598, 3 944 673, 3 953 603 und 4 143 139. Von besonderem Interesse ist dl-trans-1-Hydroxy-3-(1,1-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-on, ein antiemetisches, Angst, Beklemmung oder Unruhe entgegenwirkendes Mittel mit analgetischen Eigenschaften bei Tieren, jetzt allgemein als Nabilon bezeichnet.

Die US-PS 4 152 450 offenbart bestimmte 3-Alkyl-1-hydroxytetrahydro- und -hexahydrodibenzo[b,d]pyrane mit einer Amino- oder Amidogruppe in 9-Stellung, die als Analgetika, Antidepressiva, Angstzuständen entgegenwirkende und hypotensive Mittel brauchbar sind.

Die US-PS 4 188 495 offenbart analgetische 1,9-Dihydroxyoctahydrophenanthrene, 1-Hydroxyoctahydrophenanthren-9-one und Derivate hiervon der Formel



---(XI)

worin X₉ CHOH oder C=O, M₃ CH₂ und R₁, R₄, R₅, Z und W wie oben definiert sind.

Die US-PS 4 260 764 (ausgegeben am 7.4.1981) offenbart Verbin-

dungen der obigen Formel, worin M_3 , NR_6 und X_9 , R_1 , R_4 , R_5 , R_6 , Z und W wie oben definiert sind. Sie sind brauchbar als Analgetika, Beruhigungsmittel (Tranquilizer), Hypotensiva, Diuretika und als Mittel zur Behandlung von Glaucom. Die US-PS 4 228 169 (ausgegeben am 14.10.1980) offenbart die gleichen Verbindungen als brauchbare Antiemetika.

Bergel et al., J. Chem. Soc. 286 (1943), untersuchten den Ersatz der Pentylgruppe in 3-Stellung von 7,8,9,10-Tetrahydro-3-pentyl-6,6,9-trimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-ol durch Alkoxygruppen mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen und fanden, daß diese Verbindungen bei 10 - 20 mg/kg wenig oder keine Haschischaktivität hatten.

In einer jüngeren Studie berichten Loev et al., J. Med. Chem., 16, 1200-1206 (1973) einen Vergleich von 7,8,9,10-Tetrahydro-3-subst.-6,6,9-trimethyl-6H-dibenzo[b,d]pyran-1-olen, worin der 3-Substituent $-OCH(CH_3)C_5H_{11}$, $-CH_2CH(CH_3)C_5H_{11}$ oder $-CH(CH_3)C_5H_{11}$ ist. Die eine Ether-Seitenkette enthaltende Verbindung war um 50 % weniger aktiv in der ZNS-Aktivität als die entsprechende Verbindung, worin die Alkylseitenkette direkt am aromatischen Ring hängt, statt über ein Sauerstoff-Zwischenatom, und 5mal so aktiv wie die Verbindung, in der Sauerstoff durch Methylen ersetzt ist.

Mechoulam und Edery, "Marijuana", Herausgeber Mechoulam, Academic Press, New York, 1973, S. 127, beobachten, daß größere Strukturänderungen im Tetrahydrocannabinol-Molekül zu starken Senkungen der analgetischen Aktivität zu führen scheinen.

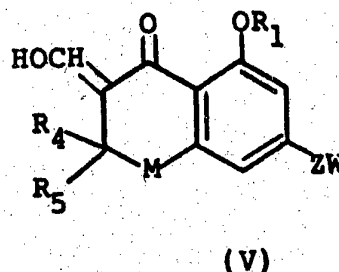
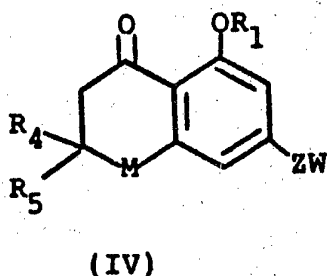
Die US-PS 4 087 545 offenbart die antiemetischen und Übelkeit verhindernden Eigenschaften von 1-Hydroxy-3-alkyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onen.

Sallan et al., N. E. J. Med. 293, 795 (1975) berichteten, daß orales Δ -9-Tetrahydrocannabinol antiemetische Eigenschaften bei

eine Krebs-Chemotherapie erhaltenden Patienten hat.

Δ -9-Tetrahydrocannabinol soll nach Shannon et al. (Life Sciences 23, 49-54, 1978) antiemetische Wirkungen bei Apomorphin-induziertem Erbrechen beim Hund fehlen. Borison et al., N. England J. of Med. 298, 1480 (1978) berichten die Verwendung von nicht-anästhesierten Katzen als Tiermodell zur Bestimmung der antiemetischen Wirkung von Verbindungen insbesondere in Verbindung mit durch Krebs-Chemotherapie-Wirkstoffe induziertem Erbrechen. Sie fanden, daß Vorbehandlung nicht-anästhesierter Katzen mit 1-Hydroxy-3-(1',1'-dimethylheptyl)-6,6-dimethyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9(8H)-on (Nabilon) ausgeprägten Schutz gegenüber dem Übereben als solchem nach Injektion von antineoplastischen Wirkstoffen bietet.

Ausgangsmaterialien der folgenden Formeln, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen brauchbar sind, sind auf dem Fachgebiet bekannt.

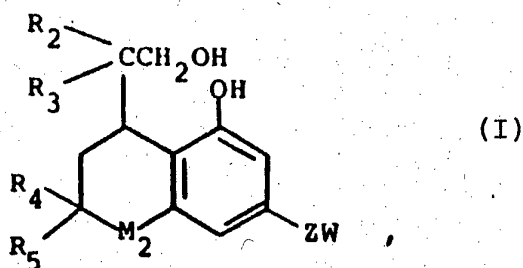


worin R_1 , R_4 , R_5 , M, Z und W wie oben definiert sind. Im einzelnen angegebene Arbeitsweisen zur Herstellung der Ausgangsverbindungen, worin M O ist, sind in der US-PS 4 143 139 (ausgegeben am 6.3.1979) und der US-PS 4 235 913 (25.11.1980) beschrieben, deren Offenbarungsgehalt durch diese Bezugnahme in die vorliegende Anmeldung aufgenommen wird. Ähnliche, näher ausgeführte Arbeitsweisen zur Herstellung der obigen Ausgangsmaterialien, worin M CH_2 ist, sind in der US-PS 4 188 495 (ausgegeben am 12.2.1980) beschrieben, und solche für M = NR_6 , wobei R_6 wie hier definiert ist, sind in der US-PS 4 228 169 (14.10.1980) und der US-PS 4 260 764 (7.4.1981) beschrieben, deren Offenbarungsgehalt

durch diese Bezugnahme ebenfalls in die vorliegende Anmeldung aufgenommen wird.

Ziel und Darlegung des Wesens der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß bestimmte 3,4-Dihydro-2H-benzopyrane, 1,2,3,4-Tetrahydrochinoline, entsprechende Tetraline und Derivate hiervon der Formel (I) wirksame Mittel sind, in Säugetieren brauchbar als Beruhigungsmittel, Antikonvulsiva, Diuretika, Antidiarrhoemittel, Antitussiva und als Mittel zur Behandlung von Glaucom. Sie sind besonders wirksam in Säugetieren, den Menschen eingeschlossen, als Analgetika, Antidiarrhoemittel und als Mittel zur Behandlung und Verhinderung von Erbrechen und Übelkeit, insbesondere induziert durch antineoplastische Wirkstoffe. Die erfindungsgemäßen Verbindungen, die nicht-narkotisch und frei von Suchtneigung sind, entsprechen der Formel



worin M_2 O, CH_2 oder NR_{60} ist, wobei R_{60} Formyl, Alkanoyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl ist,

R_2 und R_3 jeweils Wasserstoff, Methyl oder Ethyl sind,


R_4 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder $-(CH_2)_z-C_6H_5$ ist, worin z eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist,

R_5 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

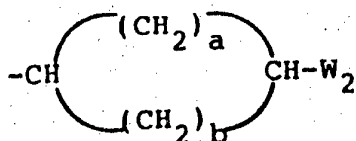
z unter

(a) Alkylen mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen,

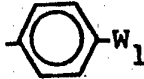
(b) $-(\text{Alk}_1)_m-\text{X}-(\text{Alk}_2)_n-$, worin (Alk_1) und (Alk_2) jeweils Alkylen mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen ist, mit der Maßgabe, daß die Summe der Kohlenstoffatome in (Alk_1) plus (Alk_2) nicht größer als 9 ist, m und n jeweils 0 oder 1 sind, X unter O, S, SO und SO_2 ausgewählt ist, ausgewählt ist und

W unter Wasserstoff, Methyl, Pyridyl, Piperidyl, -W₁,

worin W₁ unter Wasserstoff, Fluor und Chlor ausgewählt ist, und



ausgewählt ist,

worin W₂ unter Wasserstoff und -W₁ ausgewählt ist, a eine ganze Zahl von 1 bis 5 und

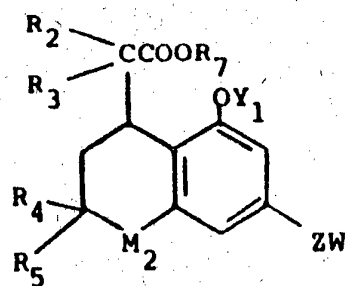
b 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist, mit der Maßgabe, daß die Summe von a und b nicht größer als 5 ist.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) sind solche, worin

R₄ Wasserstoff oder das Alkyl, R₅ Wasserstoff oder Methyl, M O, CH₂ oder NR₆₀, worin R₆₀ Wasserstoff oder das Alkyl ist, Z das Alkylen oder $-(\text{Alk}_1)_m-\text{O}-$ $(\text{Alk}_2)_n-$ und W Wasserstoff oder Phenyl ist.

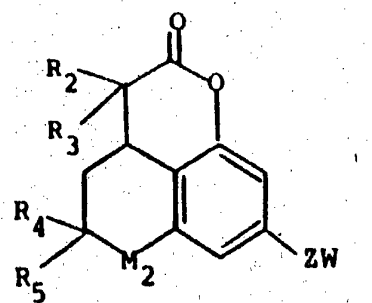
Am meisten bevorzugt ist die Verbindung, in der R₂ und R₃ jeweils Wasserstoff, R₄ und R₅ jeweils Methyl sind und $\text{ZW C}(\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$ ist.

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der obigen Formel (I) zeichnet sich dadurch aus, daß eine Verbindung der Formel



(IX)

oder

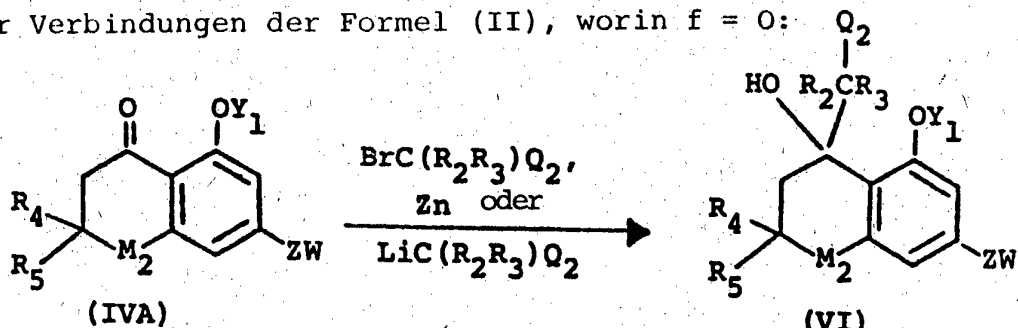


(X)

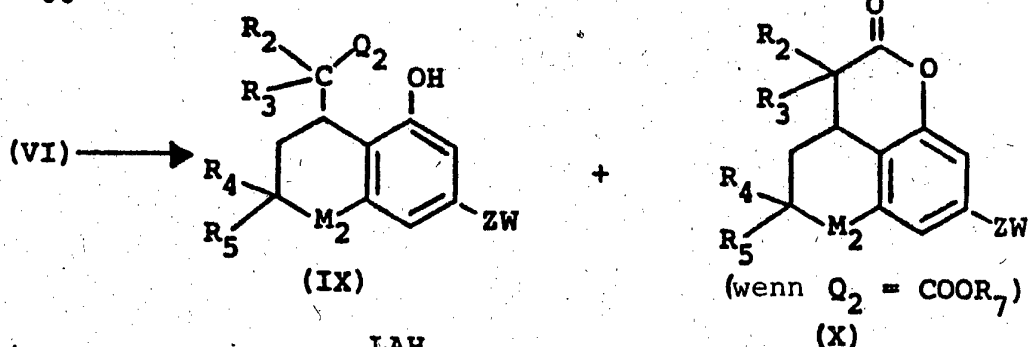
worin R_7 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl und Y_1 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Benzoyl oder Alkanoyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen ist, in Gegenwart eines reaktionsinerten Lösungsmittels mit Hilfe eines Metallhydrids, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid, oder katalytischer Hydrierung über einem Edelmetallkatalysator reduziert wird.

Reaktionsschema A

Für Verbindungen der Formel (II), worin $f = 0$:



($M_2 = O, CH_2$ oder NR_{60} ,
 R_{60} oben definiert)



(IX, $Q_2 = COOR_7$) \xrightarrow{LAH} (I, $Q = CH_2OH$)
oder (X)

Das Reaktionsschema A veranschaulicht Methoden, die zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) angewandt werden.

Die erforderlichen Ausgangs-Ketone der Formel (IVA) werden nach den US-PS'en 4 143 139 ($M_2=O$), 4 188 495 ($M_2=CH_2$), 4 228 169 und 4 260 764 ($M_2=NR_{60}$) zur Verfügung gestellt, deren Offenbarungsgehalte, wie oben bemerkt, durch die Bezugnahme in die vorliegende Anmeldung aufgenommen werden.

In den Ausgangsmaterialien (IVA) ist Y_1 eine Hydroxy-Schutzgruppe, wie Benzyl oder Methyl, R_4 , R_5 , M_2 , Z und W sind wie zuvor definiert. In der ersten Stufe der Reaktionsfolge wird die Verbindung der Formel (IVA) mit einem α -Halogenester oder α -Halogenitril in Gegenwart von Zinkmetall nach der gut bekannten Reformatsky-Reaktion zur entsprechenden Zwischenstufe der Formel (VI) umgesetzt. Alternativ erfolgt diese Stufe nach einer Abwandlung der Reformatsky-Reaktion unter Verwendung eines Lithioessigsäureesters oder Lithioacetonitrils der Formel $LiC(R_2R_3)Q_2$, worin Q_2 $COOR_7$ oder CN und R_2 , R_3 und R_7 wie zuvor definiert sind. Eine jüngere umfassende Übersicht über die Reformatsky-Reaktion ist die von Rathke in Organic Reactions, 22, 423-460 (1975).

Wenn die oben genannten α -Halogenester oder α -Halogenitrile verwendet werden, sind die bevorzugten Reagentien die Bromverbindungen der Formel $BrC(R_2R_3)Q_2$, worin R_2 und R_3 jeweils Wasserstoff, Methyl oder Ethyl sind und Q_2 CN oder $COOR_7$ und R_7 wie zuvor definiert ist. Das Reagens, $BrC(R_2R_3)Q_2$, wird z.B. mit wenigstens einem Moläquivalent Zinkmetall in Gegenwart eines reaktionsinerten organischen Lösungsmittels zu einer metallorganischen Zwischenstufe, $BrZnC(R_2R_3)Q_2$ zusammengebracht, die dann mit dem Keton der Formel (IVA) zur gewünschten Zwischenstufe

der Formel (VI) nach Hydrolyse des Reaktionsgemischs mit z.B. Ammoniumhydroxid oder Essigsäure umgesetzt wird. Alternativ kann das Zinkmetall, Reagens, $\text{BrC(R}_2\text{R}_3)_2\text{Q}_2$ und Ausgangs-Ketone (IVA) gleichzeitig in Gegenwart eines reaktionsinerten organischen Lösungsmittels zur gewünschten Zwischenstufe (VI) zusammengebracht werden.

Bevorzugte Temperaturen zur Durchführung der obigen Umsetzung zwischen $\text{BrC(R}_2\text{R}_3)_2\text{Q}_2$ und Ausgangsmaterialien (IVA) liegen im Bereich von etwa 0°C bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels. Beispiele für reaktionsinerte Lösungsmittel, die verwendet werden können, sind Benzol, Toluol, Ethylether, Tetrahydrofuran, Dimethoxymethan, 1,2-Dimethoxyethan, Diethylenglykoldimethylether, Trimethylborat und Gemische hiervon. Bevorzugte solche Lösungsmittel sind Benzol, Tetrahydrofuran, Dimethoxymethan und 1,2-Dimethoxyethan. Die gewünschte Zwischenstufe der Formel (VI) wird nach auf dem Fachgebiet bekannten und hier beispielhaft wiedergegebenen Standardmethoden isoliert. Die rohen Zwischenstufen werden, wenn gewünscht, nach Standardmethoden gereinigt, z.B. durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie.

Wenn Lithio-Reagentien $\text{LiC(R}_2\text{R}_3)_2\text{Q}_2$ zur Herstellung der Zwischenstufen der Formel (VI) verwendet werden, können sie nach irgend einer der verschiedenen auf dem Fachgebiet bekannten Methoden hergestellt werden; s.z.B. Fieser, "Reagents for Organic Chemistry", Wiley-Interscience, New York, Band 3, 1972. Ein bevorzugtes, hier beispielhaft wiedergegebenes Verfahren jedoch setzt ein Lithiumdialkylamid und einen Essigsäureester oder ein Nitril der Formel $\text{CH(R}_2\text{R}_3)_2\text{Q}_2$ in einem reaktionsinerten Lösungsmittel ein. Ein besonders bevorzugtes Lithiumdialkylamid ist Lithiumdicyclohexylamid. Letztere Verbindung wird z.B. aus äquimolaren Mengen n-Butyllithium und Dicyclohexylamin in einem reaktionsinerten Lösungsmittel hergestellt. In 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 die anfallende Aufschlammung zu einer äquimolaren Menge Reagens der Formel $\text{CH}(\text{R}_2\text{R}_3)\text{Q}_2$ bei der gleichen Temperatur gegeben. Das anfallende Lithio-Reagens $\text{LiC}(\text{R}_2\text{R}_3)\text{Q}_2$ wird dann sofort mit dem Ausgangs-Keton (IVA) 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 einer schwachen 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 verwendet werden können, und bevorzugte solche Lösungsmittel sind solche, die oben für die Umsetzung mit Halogenester oder Halogenitril genannt wurden.

Die 4-Hydroxy-4- $(\text{R}_2\text{R}_3\text{CQ}_2)$ -substituierten Verbindungen der Formel (VI), oben erhalten, werden dann der Hydrogenolyse und Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe Y_1 zu Verbindungen der Formel (IX), (X) oder deren Gemisch unterworfen. Die Hydrogenolyse von Verbindungen der Formel (VI), worin $\text{Q}_2 \text{ COOR}_7$ ist, erfolgt gewöhnlich mit Hilfe von Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators. Beispiele für verwendbare Edelmetalle 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 (VI). Häufig ist es bequem, den Katalysator auf einem inerten Träger zu suspendieren, wobei ein besonders bevorzugter Katalysator Palladium auf einem inerten Träger, wie Kohlenstoff, ist.

Eine bequeme Methode zur Durchführung dieser Umwandlung besteht darin, eine Lösung der Verbindung der Formel (VI) unter einer Wasserstoffatmosphäre in Gegenwart eines der obigen Edelmetallkatalysatoren zu rühren oder zu schütteln. Geeignete Lösungsmittel für diese Hydrogenolyse sind solche, die die Ausgangsverbindung der Formel (VI) im wesentlichen lösen, die aber selbst

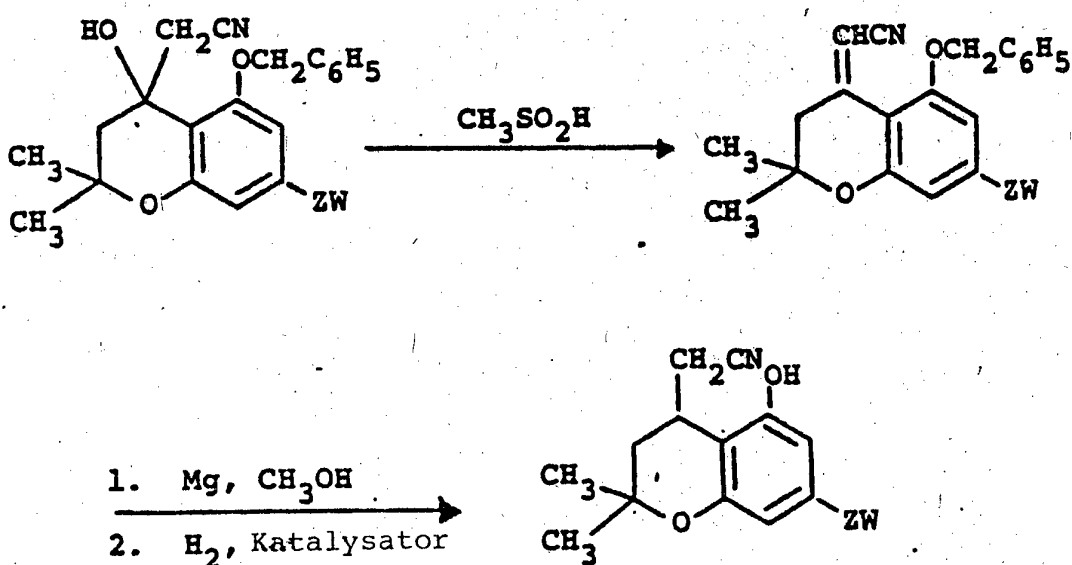
keine Hydrierung oder Hydrogenolyse erfahren. Beispiele für solche Lösungsmittel umfassen die niederen Alkanole, wie Methanol, Ethanol und Isopropanol; Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan und 1,2-Dimethoxyethan; niedermolekulare Ester, wie Ethylacetat und Butylacetat; tertiäre Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und N-Methylpyrrolidon, sowie deren Gemische. Einführen des Wasserstoffgases in das Reaktionsmedium erfolgt gewöhnlich durch Durchführen der Umsetzung in einem verschlossenen Behälter, der die Verbindung (VI), 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/cm²) variieren. Der bevorzugte Druckbereich, wenn die Atmosphäre im Reaktionsbehälter praktisch reiner Wasserstoff ist, ist etwa 2 bis etwa 5 bar (etwa 2 bis etwa 5 kg/cm²). Die Hydrogenolyse erfolgt im allgemeinen bei einer Temperatur von etwa 0 bis etwa 60°C und vorzugsweise bei etwa 25 bis etwa 50°C. 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 Filtrieren 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 (VI) ist, worin Y₁ Wasserstoff oder Benzyl und Q₂ COOR₇ ist, ist das erhaltene Produkt gewöhnlich ein Gemisch der entsprechenden Carbonsäure oder ihres Esters der Formel (IX) und des Lactons der Formel (X), gebildet durch Eliminieren der Elemente von R₇OH aus (IX). 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 Chromatographie an Kieselgel.

Wenn natürlich die Ausgangsverbindung für die Hydrogenolyse von der Formel (VI) ist, worin Y_1 Alkyl, Benzoyl oder Alkanoyl ist, wie oben definiert, und Q_2 COOR₇ ist, ist das einzig erhaltene Produkt das entsprechende Y_1 -substituierte Derivat der Verbindung der Formel (IX). Abspalten der Hydroxyschutzgruppe Y_1 , z.B. durch Hydrolyse (wenn Y_1 Benzoyl oder Alkanoyl ist, wie oben definiert) oder nach auf dem Fachgebiet zum Spalten von Ethern bekannten Methoden (wenn Y_1 Alkyl ist, wie oben definiert), z.B. mit Hilfe von HBr/Essigsäure, liefert die gewünschte Verbindung von (IX) oder deren Gemisch mit Lacton (X).

Bei einem bevorzugten Verfahren zur Umwandlung von Verbindungen der Formel (VI), worin Q_2 CN ist, in die entsprechende Verbindung der Formel (IX) wird die Verbindung (VI) zuerst zu einem 4-Cyanomethylen-Derivat dehydratisiert und dieses wird mit Hilfe von Magnesium in Methanol zum Hydroxy-geschützten Derivat von (IX) hydriert, von dem die Schutzgruppe dann abgespalten wird. Diese Folge ist nachfolgend für den Fall wiedergegeben, für den $Q_2 = \text{CN}$, R_2 und $R_3 = \text{H}$, R_4 und $R_5 = \text{CH}_3$, $Y_1 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ und $M_2 = \text{O}$.



Die Dehydratisierungsstufe erfolgt in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, z.B. Benzol, Toluol oder Ethylether. Die Lösung der Ausgangs-4-Hydroxy-Verbindung wird mit einem Wasser-absorbierenden Mittel, z.B. Molekularsieben und einer katalytischen Menge Methansulfonsäure versetzt und das Gemisch bei Raumtemperatur, typischerweise über Nacht, gerührt. Das dehydratisierte Produkt wird nach Standardmethoden isoliert und in Methanol in Gegenwart von Magnesiummetall bei -10 bis 30°C reduziert, typischerweise ist diese Reaktion in etwa 4 bis 48 h beendet. Die schützende Benzylgruppe wird dann durch katalytische Hydrierung abgespalten, wie oben beschrieben. Natürlich wird für Verbindungen der Formel (VI, $\text{Q}_2 = \text{CN}$), worin sowohl R_2 als auch R_3 Methyl oder Ethyl sind, die gleiche Methode, die für die Umwandlung von Verbindungen der Formel (VI), worin $\text{Q}_2 = \text{CO}_2\text{R}_7$, in Verbindungen der Formel (IX), wie oben beschrieben, angewandt wird, bevorzugt.

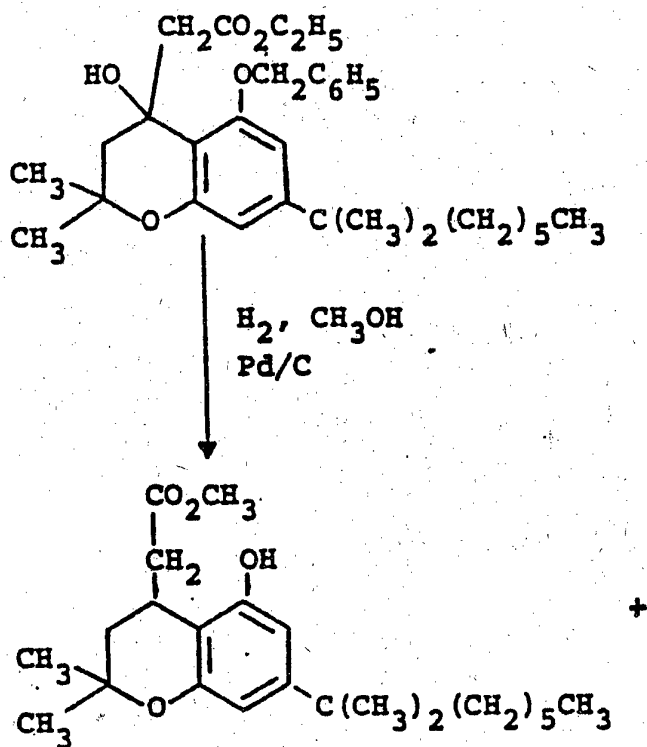
Die Produkte der Formel (IX, $\text{Q}_2 = \text{CO}_2\text{R}_7$) und (X), sowie deren Gemische, sind brauchbare Zwischenstufen für die Herstellung der entsprechenden Hydroxy-Verbindungen der Formel I

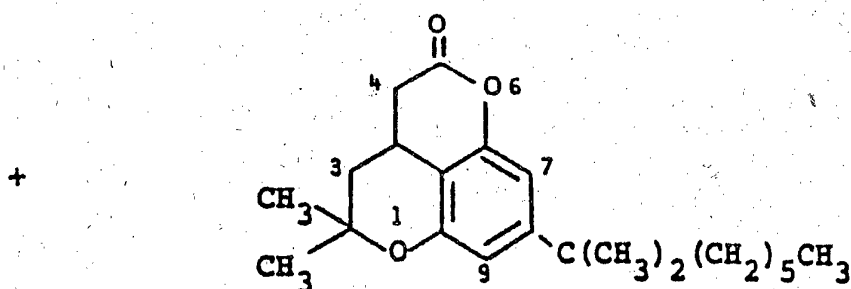
mit Hilfe bekannter Reduktionsmittel, z.B. Hydriden, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Lithiumborhydrid, Aluminiumborhydrid, Boran, Aluminiumhydrid und Lithiumtriethylborhydrid, und durch katalytische Hydrierung über Edelmetallkatalysatoren. Bevorzugte Reduktionsmittel sind die oben genannten Hydride und insbesondere bevorzugt ist 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 (IX, $\text{Q}_2 = \text{CO}_2\text{R}_7$), das Lacton (X) oder deren Gemisch, gelöst in einem der obigen reaktionsinerten Lösungsmittel, 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°C , vorzugsweise bei etwa 0 bis 30°C , gehalten. Unter diesen Bedingungen ist die Reduktion in etwa 2 bis 24 h

praktisch beendet, worauf das überschüssige Reduktionsmittel, z.B. durch vorsichtige Zugabe von feuchtem Lösungsmittel oder Ethylacetat, zerstört und das Produkt nach bekannten Techniken isoliert wird, z.B. durch Waschen des Reaktionsgemischs mit Wasser und Einengen der getrockneten organischen Phase. Die Reinigung erfolgt, wenn gewünscht, z.B. durch Umkristallisieren oder Säulenchromatographie.

Beispiel 1

- A. dl-5-Hydroxy-4-methoxycarbonylmethyl-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran und sein entsprechendes Lacton





In eine 500 ml-Druckflasche wurde eine Lösung von 8,55 g (17,2 mmol) 5-Benzoyloxy-4-ethoxycarbonyl-methyl-4-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran in 250 ml Methanol gebracht. 1 g 5 % Pd/C-Katalysator wurde zugesetzt und das Gemisch unter Wasserstoff bei 2,8 bar (40 psi) 17 h geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wurde durch wasserfreies Magnesiumsulfat filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde zwischen 100 ml Ethylether und 50 ml Wasser verteilt, die wässrige Schicht wieder mit 50 ml Ether extrahiert und die vereinigten Etherextrakte mit 30 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 30 ml Wasser gewaschen. Der Ether wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um ein Gemisch von Methylester und Lacton zu erhalten, aus dem das erstere Produkt beim Stehen kristallisiert. Nach Umkristallisieren aus tiefsiedendem Petrol-ether wurde gereinigter Methylester erhalten, Schmp. 72-73°C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 0,82 (s, 3H), 1,0-1,5 (m, 20H), 1,53-2,6 (m, 4H), 3,1-3,6 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 5,8 (s, 1H), 6,2-6,4 (m, 2H); IR (KBr), cm^{-1} : 3390 (OH), 2924 (CH, aliphatisch), 1745 (C=O); MS (m/e): M^+ 376, Basis-Peakt 260.

Analyse für $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$:

ber.: C 73,36, H 9,64
gef.: C 73,38, H 9,51.

Reinigen der Mutterlaugen durch Kieselgelchromatographie lieferte das Lacton: 2,2-Dimethyl-8-(1,1-dimethylheptyl)-3,4,5-

tetrahydro-2H-pyrano[4,3,2-de]benzopyran-5-on.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 0,85 (s, 3H), 1,03 - 1,83 (m, 20H), 1,87-3,17 (m, 5H), 3,2-3,7 (m, 2H), 6,4 (s, 1H), 6,6 (s, 1H), IR (Film), cm^{-1} : 3025 (CH, aromatisch), 2925 (CH, aliphatisch), 1660 (C=O); MS (m/e): 343 M^+ , Basis-Peak 260.

Analyse für $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$:

ber.: C 76,70, H 9,31

gef.: C 76,38, H 9,54.

B. dl-5-Hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

Ein 125 ml-Rundkolben mit einem Magnetrührer und Stickstoffeinlaß wurde gründlich mit trockenem Stickstoff gespült. Lithiumaluminiumhydrid, 158 mg (4,2 mmol) und 50 ml trockener Ethyl-ether wurden zugesetzt und die Suspension in einem Eisbad gerührt und gekühlt. Das gekühlte Gemisch wurde langsam mit 1,44 g (4,2 mmol) 5-Hydroxy-4-methoxycarbonylmethyl-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran, gelöst in 20 ml Ether, versetzt. Das Kühlbad wurde entfernt und das Reaktionsgemisch 12 h bei Raumtemperatur gerührt. 50 ml Ethylacetat wurden vorsichtig zugesetzt, um das Reaktionsgemisch abzuschrecken. Das anfallende Gemisch wurde mit je 50 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung, Salzlösung und Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das rohe Öl (1,5 g) chromatographisch an 25 g Kieselgel (48 - 63 μm) unter Elution mit Pentan und Ethylacetat gereinigt. Das gewünschte Produkt, R_f 0,125 bei Kieselgel-DC mit 1:1 Volumina Ether/Toluol machte 1,0 g (69%) aus. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ppm (δ): 0,83 (s, 3H), 1,0-1,67 (m, 23H), 1,7-2,1 (m, 2H), 2,7-3,3 (m, 2H), 3,83 (t, 2H), 6,4 (s, 2H), 7,4-7,9 (s, breit, 1H); IR (Film), cm^{-1} : 3333 (OH), 2545 (CH), MS (m/e): M^+ 348, 264, Basis-Peak.

Analyse für $C_{22}H_{36}O_3$:

ber.: C 76,70, H 9,36

gef.: C 77,36, H 9,67.

Wenn das Lacton, 5,5-Dimethyl-8-(1,1-dimethylheptyl)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[4,3,2-de]benzopyran-2-on oder dessen Gemische mit dem oben verwendeten Methylester nach der obigen Arbeitsweise reduziert wurde(n), wurde die Titelverbindung ebenso erhalten.

Wenn 1,3-Dihydroxy-5-(5-phenyl-2-pentyloxy)benzol anstelle von 1,3-Dihydroxy-5-(2,2-dimethylheptyl)benzol bei der Arbeitsweise des Beispiels 1 verwendet und das anfallende Produkt nach den Arbeitsweisen der Beispiele 2-5 behandelt wird, wird dl-5-Hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran ebenso erhalten.

1H -NMR ($CDCl_3$) ppm (δ): 1,2-1,5 (m, 9H), 1,52-2,3 (m, 8H), 2,4-2,8 (m, 2H), 2,9-3,2 (m, 1H), 3,8 (t, 2H), 4,1-4,5 (m, 1H), 6,0 (s, 2H), 7,2 (s, 5H); IR (Film) cm^{-1} : 3400 (OH), 2980 (CH); MS: M^+ 384, Basis-Peak 191.

Beispiel 2

dl-1-Benzyl-5-benzyloxy-2-methyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Zu einem Gemisch aus 0,30 Mol Kaliumhydrid und 500 ml frisch destilliertem N,N-Dimethylformamid (DMF), unter Stickstoff und wasserfreien Bedingungen auf $0^\circ C$ gekühlt, wird eine Lösung von 33,9 g (0,10 Mol) dl-5-Hydroxy-2-methyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin in 350 ml gereinigtem DMF bei 0 bis $10^\circ C$ getropft. Nach beendeter Zugabe kann sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen und wird 1 h gerührt. Das Gemisch wird dann auf $0^\circ C$ gekühlt, eine Lösung von 18,81 g (0,11 Mol) Benzylbromid in 150 ml DMF wird langsam bei 0 bis

10°C zugegeben, das anfallende Gemisch bei 5°C 30 min gerührt, kann sich dann auf Raumtemperatur erwärmen und wird über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von Wasser abgeschreckt, mit 5 l Ethylether verdünnt, mit Wasser, Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um das Rohprodukt zu erhalten. Es wird, wenn gewünscht, durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt.

Beispiel 3

Ethyl-dl-2-[1-benzyl-5-benzyloxy-4-hydroxy-2-methyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl]-2-methylpropionat

[VI, $Q_2 = COOC_2H_5$, R_2, R_3 ; $R_4 = CH_3$; $R_5 = H$; $M = NCH_2C_6H_5$; $Y_1 = CH_2C_6H_5$; $ZW = OCH(CH_3)(CH_2)_3C_6H_5$]

A. Unter einer Stickstoffatmosphäre bei -78°C werden zu 45,5 ml (0,10 Mol) 2,2m n-Butyllithium in Hexan 45 ml trockenes Tetrahydrofuran (THF) gegeben. Eine Lösung von 18,08 g (0,10 Mol) Dicyclohexylamin in 45 ml THF wird zugetropft, gefolgt von 11,6 g (0,01 Mol) Ethyl-2-methylpropionat, und das anfallende Gemisch 30 min bei -78°C gerührt. Eine Lösung von 51,9 g (0,10 Mol) dl-1-Benzyl-5-benzyloxy-2-methyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin in 200 ml THF wird langsam zugegeben und das anfallende Gemisch 5 h bei -78°C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von 8 ml Essigsäure abgeschreckt, kann sich auf Raumtemperatur erwärmen, und 200 ml gesättigtes Natriumbicarbonat werden zugesetzt, darauf 200 ml Ethylether. Die Schichten werden getrennt, die Etherschicht mit verdünnter Salzsäure, Bicarbonatlösung, Wasser gewaschen und (über $MgSO_4$) getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels liefert das Rohprodukt, das durch Kieselgelchromatographie gereinigt wird.

B. Ein Gemisch aus 4,2 g (0,065 Mol) aktiviertem Zink, einem kleinen Jod-Kristall und 50 ml Tetrahydrofuran wird gerührt

und auf Rückfluß erwärmt. Eine Lösung von 18,7 g (0,036 Mol) dl-1-Benzyl-5-benzyloxy-2-methyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-4-oxo-1,2,3,4-tetrahydrochinolin und 10,7 g (0,055 Mol) Ethyl-2-brom-2-methylpropionat in 250 ml Tetrahydrofuran wird langsam zugetropft (etwa 30 min) und das anfallende Gemisch eine weitere Stunde rückflußgekocht. Das Tetrahydrofuran wird durch Abdampfen im Vakuum entfernt, der Rückstand zwischen 0,1 n und Ethylether verteilt. Der Ether wird verworfen, die wässrige Phase mit Natriumhydroxid alkalisch gemacht und mit Ether extrahiert. Die Etherextrakte werden mit Wasser gewaschen, (über $MgSO_4$) getrocknet und zur Trockne eingengt, um das gewünschte Produkt zu liefern.

Beispiel 4

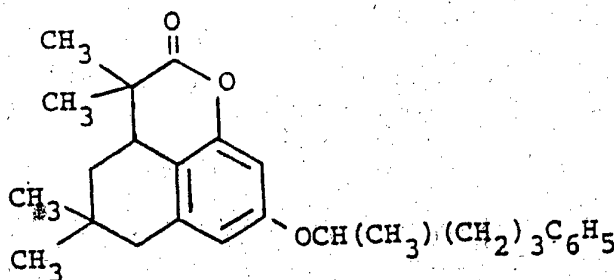
Ethyl-dl-2-[5-hydroxy-2-methyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl]-2-methylpropionat und sein entsprechendes Lacton

[IX, $Q_2=COOC_2H_5$, R_2 , R_3 ; $R_4=CH_3$; $R_5=H$; $M=NH$; $ZW=OCH(CH_3)(CH_2)_3-C_6H_5$]

Ein Gemisch aus 6,35 g (0,01 Mol) Ethyl-dl-2-[1-benzyl-5-benzyloxy-4-hydroxy-2-methyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl]-2-methylpropionat, 250 ml Ethanol und 2 g 5 % Palladium-auf-Kohle wird bei 3,5 bar (50 psi) über Nacht hydriert. Das anfallende Gemisch wird filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylether aufgenommen, mit Wasser gewaschen, das Waschwasser mit Ether extrahiert und die vereinigten Etherschichten mit gesättigtem Natriumbicarbonat, Salzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels liefert ein Gemisch der Titelverbindungen, das durch Kristallisieren getrennt wird, und die Produkte werden durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt.

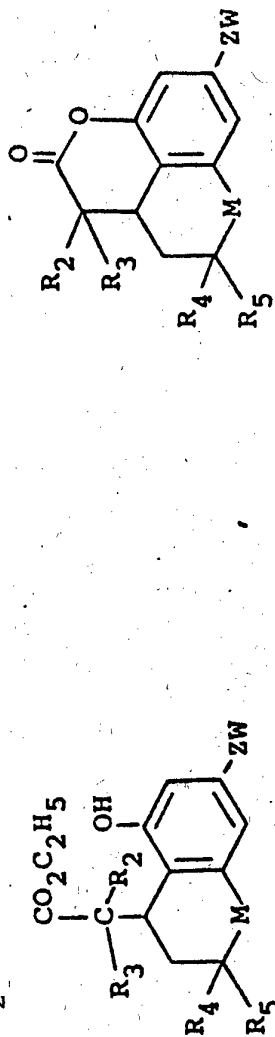
Beispiel 5

Wenn 3,3-Dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)-8-benzyloxy-1-tetralon (hergestellt, wie in der US-PS 4 188 495 beschrieben) anstelle des als Ausgangsmaterial in den Arbeitsweisen der Beispiele 3A oder 3B verwendeten Tetrahydrochinolins eingesetzt wird, wird ebenso Ethyl-dl-2-/8-benzyloxy-1-hydroxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)-tetralin-1-yl/-2-methylpropionat erhalten. Hydrogenolyse des so erhaltenen Produkts nach der Methode des Beispiels 4 liefert Ethyl-dl-2-/8-hydroxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)-tetralin-1-yl/-2-methylpropionat im Gemisch mit dem entsprechenden Lacton der folgenden Formel.



Beispiel 6

Wenn die Arbeitsweisen der Beispiele 2 bis 4 oder des Beispiels 5 mit den in jedem Falle geeigneten Ausgangsmaterial wiederholt werden, werden ebenso Produkte der folgenden Formeln, worin M NH bzw. CH₂ ist, erhalten:



R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	W
H	H	CH ₃	H	OCH ₂ C(CH ₃)(CH ₂) ₄	CH ₃
CH ₃	H	CH ₃	H	OCH ₂ CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)CH ₂	CH ₃
C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	OCH(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ CH(CH ₃)	CH ₃
CH ₃	CH ₃	H	H	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₂	CH ₃
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	OCH ₂ CH(C ₂ H ₅)	C ₆ H ₅
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H	OCH ₂ CH ₂ CH(CH ₃)	C ₆ H ₅
C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	O(CH ₂) ₇	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	H	H	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₅	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	O(CH ₂) ₉	C ₆ H ₅

Beispiel 6 (Fortsetzung)

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	W
H	H	H	H	O(CH ₂) ₉	CH ₃
H	H	H	H	OCH(CH ₃)CH ₂	2-pyridyl
CH ₃	H	C ₂ H ₅	H	O(CH ₂) ₂	2-pyridyl
C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	H	O(CH ₂) ₄	2-pyridyl
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	O(CH ₂) ₃	2-piperidyl
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	O(CH ₂) ₃	4-piperidyl
H	H	H	CH ₃	O(CH ₂) ₃	4-FC ₆ H ₄
H	H	H	H	O(CH ₂) ₃	4-ClC ₆ H ₄
CH ₃	H	H	H	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₂	2-pyridyl
CH ₃	H	H	CH ₃	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃	4-pyridyl
C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	OCH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂	4-piperidyl
C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₂	4-ClC ₆ H ₄
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₂	4-FC ₆ H ₄
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	O	4-FC ₆ H ₄
CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	O	4-ClC ₆ H ₄
CH ₃	H	H	CH ₃	O	C ₃ H ₅
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	O	C ₄ H ₇
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	O	C ₅ H ₉
H	H	H	CH ₃	O	C ₆ H ₁₁
H	H	H	CH ₃	O	C ₇ H ₁₃

Beispiel 6 (Fortsetzung)

R_2	R_3	R_4	R_5	Z	W
H	H	H	CH ₃	O	2-(C ₆ H ₅)C ₃ H ₄
H	H	H	CH ₃	O	1-(C ₆ H ₅)C ₄ H ₆
H	H	H	CH ₃	O	2-(C ₆ H ₅)C ₅ H ₈
CH ₃	H	H	CH ₃	O	4-(C ₆ H ₅)C ₆ H ₁₀
CH ₃	H	H	CH ₃	O	2-(C ₆ H ₅)C ₆ H ₁₀
CH ₃	H	H	CH ₃	O	3-(C ₆ H ₅)C ₇ H ₁₂
CH ₃	H	H	CH ₃	OCH ₂ ⁻	CH ₃
CH ₃	H	H	CH ₃	O(CH ₂) ₃ ⁻	CH ₃
CH ₃	H	H	CH ₃	O(CH ₂) ₆ ⁻	CH ₃
CH ₃	H	H	CH ₃	O(CH ₂) ₉ ⁻	CH ₃
CH ₃	H	H	C ₂ H ₅	O(CH ₂) ₃ ⁻	CH ₃
CH ₃	H	H	CH ₃	OC(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₅ ⁻	CH ₃
CH ₃	H	H	CH ₃	OCH(CH ₃)CH(CH ₃)(CH ₂) ₄ ⁻	CH ₃
CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	O(CH ₂) ₄ ⁻	C ₆ H ₅
CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	OC(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆ ⁻	H
CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	O	C ₆ H ₅
H	H	H	H	O(CH ₂) ₉	H
H	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	OCH(CH ₃)(CH ₂) ₃	3-pyridyl
CH ₃	CH ₃	n-C ₄ H ₉	CH ₃	O	C ₆ H ₅
CH ₃	H	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	CH ₃	O	4-FC ₆ H ₄

Beispiel 6 (Fortsetzung)

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	W
CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	OC(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₅	CH ₃
CH ₃	CH ₃	H	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₃	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₄	C ₆ H ₅
H	H	H	H	(CH ₂) ₃	C ₆ H ₅
H	H	C ₂ H ₅	H	(CH ₂) ₄	C ₆ H ₅
H	H	CH ₃	H	CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₃	C ₆ H ₅
H	H	H	H	C(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅
H	H	CH ₃	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₃	C ₆ H ₅
H	H	CH ₃	H	(CH ₂) ₈	C ₆ H ₅
H	H	H	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₇	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₂	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	H	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₃	4-FC ₆ H ₄
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH(CH ₃)CH ₂	4-FC ₆ H ₄
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	4-ClC ₆ H ₄
CH ₃	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃	C ₅ H ₉
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃)(CH ₂) ₃	C ₆ H ₅
H	H	H	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₃	C ₅ H ₉
H	H	H	H	CH(CH ₃)CH ₂	C ₃ H ₅
H	H	H	H	OH(CH ₃)CH(CH ₃)	C ₆ H ₁₁
CH ₃	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₅	C ₆ H ₁₁
CH ₃	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₈	C ₆ H ₁₁

Beispiel 6 (Fortsetzung)

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	W
CH ₃	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₄	2-pyridyl
CH ₃	H	CH ₃	H	CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂	4-pyridyl
C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	3-pyridyl
C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)CH(C ₂ H ₅)CH ₂	4-pyridyl
H	H	H	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	4-piperidyl
CH ₃	H	CH ₃	H	CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂	2-piperidyl
CH ₃	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	C ₇ H ₁₃
H	H	H	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	C ₇ H ₁₃
CH ₃	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)CH ₂ O(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅
H	H	H	H	(CH ₂) ₄	CH ₃
H	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)CH(CH ₃)(C ₂ H ₅)	H
H	H	H	H	CH ₂	H
H	H	CH ₃	H	CH ₂	CH ₃
H	H	H	H	(CH ₂) ₆	CH ₃
CH ₃	H	CH ₃	H	(CH ₂) ₃	H
CH ₃	CH ₃	H	H	CH(CH ₃)	C ₆ H ₁₁
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₄	CH ₃
H	H	H	H	(CH ₂) ₃ O	C ₆ H ₅
H	H	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ O	4-FC ₆ H ₄
CH ₃	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ O	CH ₃
H	H	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ O	4-(4-FC ₆ H ₄)C ₆ H ₁₀

Beispiel 6 (Fortsetzung)

R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	W
H	H	C ₂ H ₅	H	(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂	4-ClC ₆ H ₄
H	H	H	H	(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅
H	H	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ OCH(CH ₃)	4-piperidyl
CH ₃	H	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ OCH(CH ₃)(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅
H	H	H	H	(CH ₂) ₃ OCH(CH ₃)(CH ₂) ₂	CH ₃
H	H	H	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ O	C ₆ H ₅
H	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ OCH ₂	CH ₃
CH ₃	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₄	C ₆ H ₅
CH ₃	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ OCH(CH ₃)	C ₇ H ₁₃
H	H	H	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ OCH ₂ CH(C ₂ H ₅)	CH ₃
H	H	CH ₃	H	(CH ₂) ₄ O	C ₆ H ₅
C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	H	(CH ₂) ₄ O(CH ₂) ₅	4-pyridyl
C ₂ H ₅	H	C ₂ H ₅	H	(CH ₂) ₄ OCH ₂	4-FC ₆ H ₄
H	H	H	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ O	2-(4-FC ₆ H ₄)C ₅ H ₈
H	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₃ O(CH ₂) ₂	C ₆ H ₅
CH ₃	H	H	H	CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)	C ₇ H ₁₃
H	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)OCH ₂	C ₅ H ₉
H	H	CH ₃	H	CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂ O	C ₃ H ₉
H	H	H	H	CH(C ₂ H ₅)(CH ₂) ₂ O	2-(4-FC ₆ H ₄)C ₇ H ₁₂

Beispiel 6 (Fortsetzung)

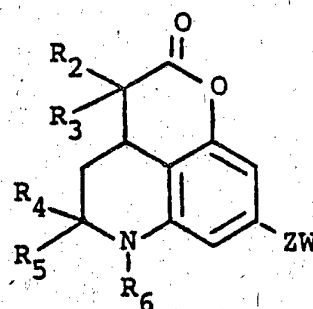
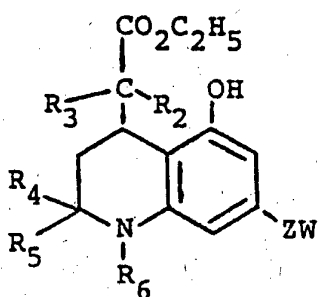
R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Z	W
H	H	H	H	CH(CH ₃)CH ₂ O(CH ₂) ₆	CH ₃
H	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)CH ₂ O(CH ₂) ₆	C ₆ H ₅
H	H	H	H	CH(CH ₃)CH ₂ OCH ₂ (CH ₃)CH ₂	C ₆ H ₅
H	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)CH ₂ OCH ₂	4-FC ₆ H ₄
H	H	CH ₃	H	CH(CH ₃)CH ₂ O(CH ₂) ₂	4-pyridyl
H	H	H	H	CH(CH ₃)CH ₂ OCH(CH ₃)	CH ₃
C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₂ CH(CH ₃)OCH ₂	CH ₃
C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ CH(CH ₃)O(CH ₂) ₆	CH ₃
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH(CH ₃)(CH ₂) ₃	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	H	(CH ₂) ₃	C ₆ H ₅
H	H	n-C ₆ H ₁₃	H	(CH ₂) ₄	C ₆ H ₅
CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	C ₂ H ₅	(CH ₂) ₄	C ₆ H ₅
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₄	H	(CH ₂) ₂ CH(C ₂ H ₅)	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₈	C ₆ H ₅
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH(CH ₃)(CH ₂) ₇	C ₆ H ₅
H	H	n-C ₄ H ₉	H	CH ₂	C ₆ H ₅
CH ₃	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)	C ₆ H ₅

Beispiel 6 (Fortsetzung)

R_2	R_3	R_4	R_5	Z	W
H	H	CH ₃	H	CH ₂	C ₆ H ₅
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	H	(CH ₂) ₃	C ₅ H ₉
H	H	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₅	C ₆ H ₁₁
CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₉	C ₆ H ₁₁
H	H	1-C ₃ H ₇	H	CH(CH ₃)(CH ₂) ₂	4-piperidyl
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₆	H

Beispiel 6A

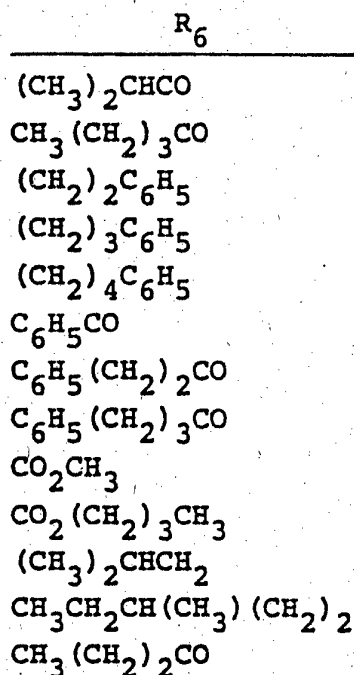
Wenn die Arbeitsweise von Beispiel 3 wiederholt wird, aber ausgehend von einer entsprechenden 4-Oxochinolin-Verbindung, worin die $N\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ -Gruppe durch NR_6 ersetzt ist, wobei R_6 wie unten definiert ist, und die so erhaltenen Produkte nach der Arbeitsweise von Beispiel 4 hydriert werden, werden Verbindungen der folgenden Formeln ebenso erhalten. Die erforderlichen Ausgangsmaterialien werden nach der US-PS 4 260 764 zur Verfügung gestellt.



worin $\text{R}_2\text{-R}_5$, Z und W wie in Beispiel 6 definiert sind.

R_6

CH_3
 C_2H_5
 $\text{n-C}_4\text{H}_9$
 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2$
 $\text{n-C}_6\text{H}_{13}$
 $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$
 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$
 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 $\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$
 $(\text{CH}_2)_3\text{CO}_2\text{CH}_3$
 $(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$
 CHO
 CH_3CO
 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$



Beispiel 7

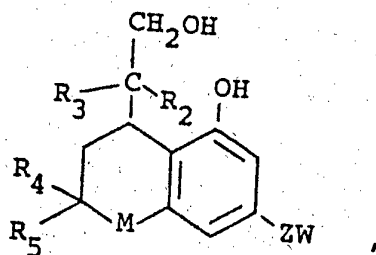
dl-5-Hydroxy-4-(3-hydroxy-2-methyl-2-propyl)-2-methyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin

Zu einem Gemisch von 418 mg (0,011 Mol) Lithiumaluminiumhydrid und 200 ml trockenem Ethylether unter Stickstoff wird unter Rühren bei 5 bis 10°C eine Lösung von 4,39 g (0,01 Mol) Ethyl-dl-2-/5-hydroxy-2-methyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-1,2,3,4-tetrahydrochinolin-4-yl/-2-methylpropionat in 50 ml trockenem Ethylether getropft. Das Gemisch kann sich dann auf Raumtemperatur erwärmen und wird über Nacht gerührt. Die Reaktion wird durch vorsichtige Zugabe von Ethylacetat abgeschreckt, das Gemisch mit Wasser, Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels liefert das Rohprodukt, das, wenn gewünscht, durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt werden kann.

Wenn das entsprechende Lacton, dl-3,3,5-Trimethyl-8-(5-phenyl-

2-pentyloxy)-2,3,3a,4,5,6-hexahydropyrano-[4,3,2-de]chinolin oder dessen Gemische mit dem obigen Ester als Ausgangsmaterial in der obigen Arbeitsweise eingesetzt werden, wird die Titelverbindung ebenso erhalten.

Ebenso werden die in den Beispielen 5 und 6 hergestellten Verbindungen nach der obigen Methode zu Verbindungen der Formel

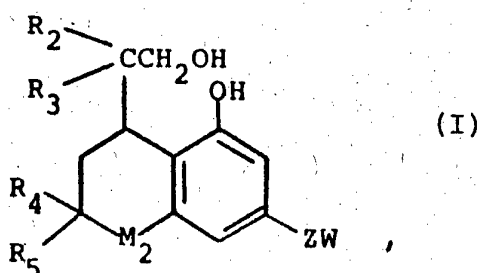


worin R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , M , Z und W wie in den Beispielen 5 und 6 definiert sind, reduziert.

Ähnlich liefern die im Beispiel 6A hergestellten Verbindungen, worin R_6 Alkyl oder Aralkyl ist, wie dort definiert, die entsprechenden Verbindungen der obigen Formel, worin M NR_6 und R_6 besagtes Alkyl oder Aralkyl ist.

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



worin M_2 O, CH_2 oder NR_{60} ist, wobei R_{60} Formyl, Alkanoyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl ist,

R_2 und R_3 jeweils Wasserstoff, Methyl oder Ethyl sind,

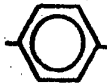
R_4 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder $-(CH_2)_z-C_6H_5$ ist, worin z eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist,

R_5 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

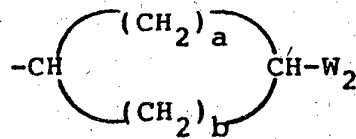
Z unter

(a) Alkylen mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen,

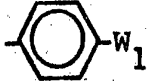
(b) $-(Alk_1)_m-X-(Alk_2)_n-$, worin (Alk_1) und (Alk_2) jeweils Alkylen mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen ist, mit der Maßgabe, daß die Summe der Kohlenstoffatome in (Alk_1) plus (Alk_2) nicht größer als 9 ist, m und n jeweils 0 oder 1 sind, X unter O, S, SO und SO_2 ausgewählt ist, ausgewählt ist und

W unter Wasserstoff, Methyl, Pyridyl, Piperidyl,  W_1 .

worin W_1 unter Wasserstoff, Fluor und Chlor ausgewählt ist,
und

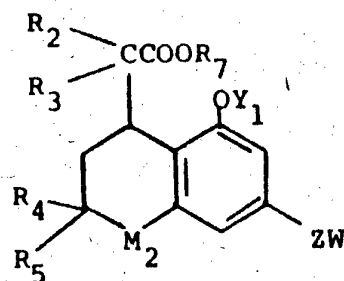


ausgewählt ist,

worin W_2 unter Wasserstoff und  W_1 ausgewählt ist, a
eine ganze Zahl von 1 bis 5 und

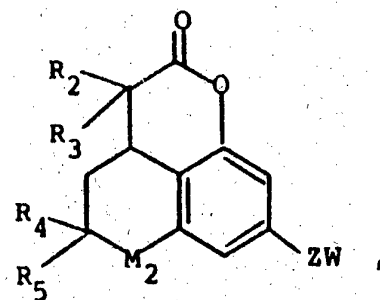
b 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist, mit der Maßgabe, daß
die Summe von a und b nicht größer als 5 ist,

gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel



(IX)

oder



(X)

worin R_7 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder
Benzyl und Y_1 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
Benzyl, Benzoyl oder Alkanoyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen ist,
in Gegenwart eines reaktionsinerten Lösungsmittels mit Hilfe
eines Metallhydrids, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid, oder
katalytischer Hydrierung über einem Edelmetallkatalysator redu-
ziert wird.