



**Ausschliessungspatent**

Erteilt gemaeß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

**211 559**

Int.Cl.<sup>3</sup>

3(51) C 07 D311/04

**AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2488 231  
(31) 358751/82;457171/83

(22) 15.03.83  
(32) 16.03.82;13.01.83

(44) 18.07.84  
(33) US;US

(71) siehe (73)

(72) EGGLE, JAMES F.;JOHNSON, MICHAEL R.;MELVIN JR., LAWRENCE S.;US;

(73) PFIZER INC.;NEW YORK, US

**(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG BICYCLISCHER, BENZOKONDENSierter VERBINDUNGEN**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel, in der die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen. Die neuen Verbindungen weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. So können sie insbesondere bei Säugetieren als Analgetika, Antidiarrhoemittel und als Mittel zur Behandlung und Verhinderung von Erbrechen und Übelkeit, verwendet werden. Formel

## Verfahren zur Herstellung bicyclischer, benzokondensierter Verbindungen

---

### Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf bestimmte neue bicyclische benzo-kondensierte Verbindungen, insbesondere auf bestimmte 5-Hydroxy-7-substituierte-3,4-dihydro-2-H-benzopyrane, die auch in 3- oder 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, Anti-diarrhoe- und antiemetische Mittel zu Verwendung in Säugetieren, den Menschen eingeschlossen, auf Verfahren zu ihrer Verwendung und sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

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-

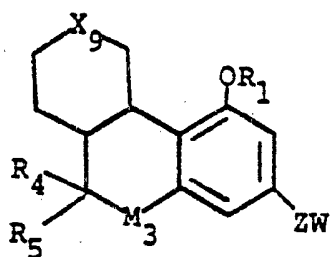
phin, besitzen Suchtneigung. Der Bedarf an verbesserten und starken Analgetika ist daher augenscheinlich.

### 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  $X_9$  CHOH oder C=O,  $M_3$  CH<sub>2</sub> und  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , 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.

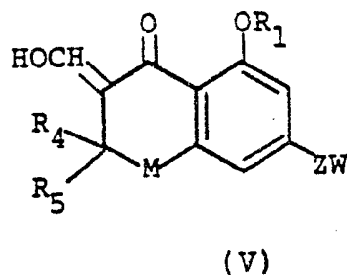
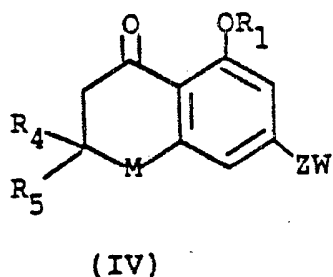
Die US-PS 4 087 545 offenbart die antiemetischen und Übelkeit verhindernden Eigenschaften von 1-Hydroxy-3-alkyl-6,6a,7,8,10,10a-hexahydro-9H-dibenzo[b,d]pyran-9-onen.

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

eine Krebs-Chemotherapie erhaltenden Patienten hat.

$\Delta$ -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 Überegeben als solchem nach Injektion von antineoplastischen Wirkstoffen bietet.

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

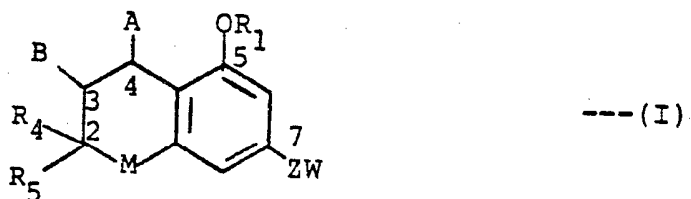


worin  $R_1$ ,  $R_4$ ,  $R_4$ , M, Z und W wie oben definiert sind. Im einzelnen angegebene Arbeitsweisen zur Herstellung der Ausgangsverbindungen, worin M O ist, sind in der US-PS 4 143 139 (ausgegeben am 6.3.1979) und der US-PS 4 235 913 (25.11.1980) beschrieben, deren Offenbarungsgehalt durch diese Bezugnahme in die vorliegende Anmeldung aufgenommen wird. Ähnliche, näher ausgeführte Arbeitsweisen zur Herstellung der obigen Ausgangsmaterialien, worin M  $\text{CH}_2$  ist, sind in der US-PS 4 188 495 (ausgegeben am 12.2.1980) beschrieben, und solche für M =  $\text{NR}_6$ , 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

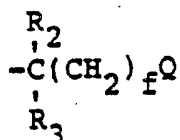


und deren pharmazeutisch annehmbaren kationischen und Säureadditionssalzen,

worin M O, CH<sub>2</sub> oder NR<sub>6</sub> ist,

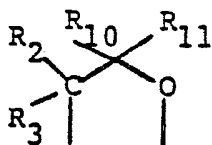
R<sub>6</sub> ein Vertreter aus der Gruppe Wasserstoff, -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-Carbalkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkoxygruppe und wobei y 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, Carbobenzyl-oxy, Formyl, Alkanoyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, worin x eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, und -CO(CH<sub>2</sub>)<sub>x-1</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ist,

eine der Gruppen A und B Wasserstoff und die andere



ist, so daß, wenn A Wasserstoff ist, f 1 oder 2 ist, und wenn B Wasserstoff ist, f 0 oder 1 ist,  $R_2$  und  $R_3$  jeweils Wasserstoff, Methyl oder Ethyl sind, Q unter  $\text{CO}_2R_7$ ,  $\text{COR}_8$ ,  $\text{C}(\text{OH})R_8R_9$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CONR}_{12}R_{13}$ ,  $\text{CH}_2\text{NR}_{12}R_{13}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCOR}_{14}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHSO}_2R_{17}$  und 5-Tetrazolyl ist,

A und  $\text{OR}_1$  zusammengekommen



bilden, worin  $R_{10}$  Wasserstoff und  $R_{11}$  Hydroxy oder Alkoxy mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist oder zusammengekommen  $R_{10}$  und  $R_{11}$  ein Sauerstoffatom sind,

$R_1$  ein Vertreter aus der Gruppe Wasserstoff, Benzyl, Benzoyl, Alkanoyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen und  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p\text{NR}_{15}R_{16}$  ist, worin p 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, jeder der Reste  $R_{15}$  und  $R_{16}$  einzeln genommen unter Wasserstoff und Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ausgewählt ist,  $R_{15}$  und  $R_{16}$  zusammengekommen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring aus der Gruppe Piperidino, Pyrrolo, Pyrrolidino, Morpholino und N-Alkylpiperazino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe bilden,

$R_4$  Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder  $-(\text{CH}_2)_z-\text{C}_6\text{H}_5$  ist, worin z eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist,

$R_5$  Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

$R_7$  Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl ist,

$R_8$  und  $R_9$  jeweils Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl sind,

für sich genommen  $R_{12}$  und  $R_{13}$  jeweils Wasserstoff, Alkyl

mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl sind,  $R_{12}$  und  $R_{13}$  zusammengekommen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring aus der Gruppe Piperidino, Pyrrolidino, Morpholino und N-Alkylpiperazino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe bilden,

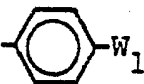
$R_{14}$  Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethyl, Benzyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl oder  $R_{18}C_6H_4$  ist, worin  $R_{18}$  H,  $NH_2$ , F, Cl, Br,  $CH_3$  oder  $OCH_3$  ist,

$R_{17}$  Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder  $R_{18}C_6H_4$  ist,

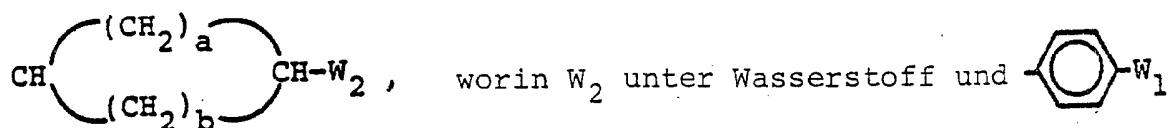
Z unter

(a) Alkylen mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen,

(b)  $-(Alk_1)_m-X-(Alk_2)_n-$  ausgewählt ist, worin jeweils  $(Alk_1)$  und  $(Alk_2)$  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, worin m und n jeweils 0 oder 1 sind, X unter O, S, SO und  $SO_2$  ausgewählt ist, und

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

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



ausgewählt ist, 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

$R_1$  Wasserstoff oder Alkanoyl, insbesondere Wasserstoff oder Acetyl ist,



$R_4$  Wasserstoff oder das Alkyl ist,

$R_5$  Wasserstoff oder Methyl ist,

$M$  O,  $CH_2$  oder  $NR_6$  ist, worin  $R_6$  Wasserstoff oder das Alkyl ist,

$Z$  das Alkylen oder  $-(Alk_1)_m-O-(Alk_2)_n-$  und  $W$  Wasserstoff oder Phenyl ist.

Wenn  $B$  Wasserstoff und  $A$   $R_2R_3C(CH_2)_fQ$  ist, sind besonders bevorzugte Verbindungen gemäß der Erfindung solche, worin

$f$  0 ist,

$R_2$  und  $R_3$  jeweils Wasserstoff sind,

$Q$   $COOR_7$  ist, insbesondere solche, worin  $R_7$  Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,  $C(OH)R_8R_9$ , insbesondere, worin  $R_8$  und  $R_9$  jeweils Wasserstoff oder Methyl sind,  $CHO$  oder  $CH_2NHCOR_{14}$  ist. Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen, worin  $R_4$  und  $R_5$  jeweils Methyl sind,  $Z$  Alkylen und  $W$  Wasserstoff oder  $Z$   $O-(Alk_2)_n-$  und  $W$  Wasserstoff oder Phenyl ist. Besonders bevorzugte Bedeutungen für  $ZW$  sind  $OCH(CH_3)(CH_2)_3C_6H_5$  und  $C(CH_3)_2(CH_2)_5CH_3$ . Solche im einzelnen bevorzugten Verbindungen sind die, in denen  $M$  O,  $R_1$  Wasserstoff oder Acetyl und  $Q$  und  $ZW$  wie nachfolgend angegeben sind:

<u>Q</u>	<u>ZW</u>
$CH_2NHCOCCH_3$	$OCH(CH_3)(CH_2)_3C_6H_5$
$CHO$	$OCH(CH_3)(CH_2)_3C_6H_5$
$CH_2OH$	$OCH(CH_3)(CH_2)_3C_6H_5$
$COOCH_3$	$C(CH_3)_2(CH_2)_5CH_3$
$CHO$	$C(CH_3)_2(CH_2)_5CH_3$
$C(CH_3)_2OH$	$C(CH_3)_2(CH_2)_5CH_3$
$CH(CH_3)OH$	$C(CH_3)_2(CH_2)_5CH_3$
$CH_2OH$	$C(CH_3)_2(CH_2)_5CH_3$

Am meisten bevorzugt sind die obigen Verbindungen, worin  $A$   $CH_2CH_2NHCOCCH_3$  ist,  $R_1$  Acetyl ist,  $R_4$  und  $R_5$  jeweils Methyl sind und  $ZW$   $OCH(CH_3)(CH_2)_3C_6H_5$  ist, und die Verbindung, worin  $A$

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{R}_1$  Wasserstoff ist,  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  jeweils Methyl sind und  $\text{ZW C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$  ist.

Wenn A Wasserstoff und B  $\text{R}_2\text{R}_3\text{C}(\text{CH}_2)_f\text{Q}$  ist, sind besonders bevorzugte Verbindungen der Formel (I) solche, worin

f 1 ist,

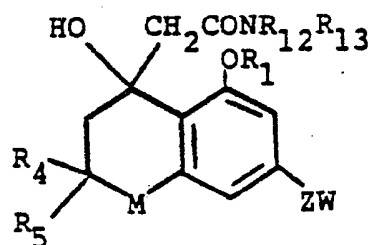
$\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  jeweils Wasserstoff sind,

Q  $\text{COOR}_7$  ist, insbesondere worin  $\text{R}_7$  Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist,

$\text{C}(\text{OH})\text{R}_8\text{R}_9$ , insbesondere, worin  $\text{R}_8$  und  $\text{R}_9$  Wasserstoff oder Methyl sind.

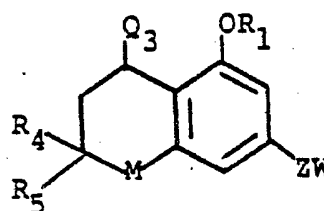
Von der obigen Gruppe von Verbindungen, worin A Wasserstoff ist, sind besonders bevorzugte Bedeutungen für die übrigen Substituenten folgende:  $\text{R}_1$  ist Wasserstoff oder Acetyl,  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  sind jeweils Methyl und  $\text{ZW}$  ist  $\text{OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_5$ . Noch stärker bevorzugt sind solche Verbindungen, worin M O und Q  $\text{COOCH}_3$  oder  $\text{CH}_2\text{OH}$  ist, und am meisten bevorzugt die letztere Verbindung, worin  $\text{R}_1$  Wasserstoff ist, d.h. die Verbindung der Formel (I), worin A H, B  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{R}_1$  H ist,  $\text{R}_4$  und  $\text{R}_5$  jeweils Methyl sind und  $\text{ZW OCH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{H}_5$  ist.

Die Erfindung umfaßt auch wertvolle Analgetika, Antidiarrhoe-Mittel und Antiemetika der folgenden Formeln



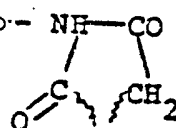
(XVIII)

oder

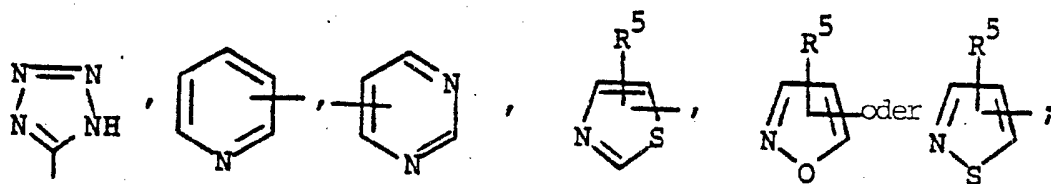


(XIX)

worin  $\text{Q}_3$  5-Tetrazolyl,  $\text{COOR}_7$ ,  $\text{CONHOH}$ ,  $\text{CONHCONH}_2$ ,  $\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ ,  $\text{CONH-COR}_{19}$ ,  $\text{CONHSO}_2\text{R}_{17}$ ,  $\text{CH}_2\text{CONHCOR}_{19}$ , Spiro-

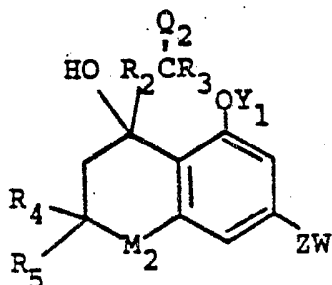


$\text{COCH}_2\text{Q}_4$ , worin Ar

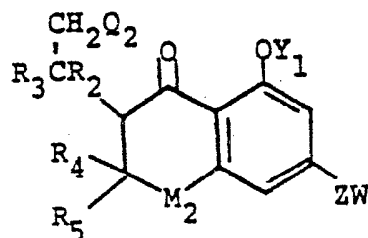


$\text{Q}_4$  CN oder  $\text{COOR}_5$ ,  $\text{R}_{19}$   $\text{R}_7$ , Phenyl oder Phenylethyl ist, und  $\text{M}$ ,  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ ,  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_{12}$ ,  $\text{R}_{13}$ ,  $\text{R}_{17}$ , Z und W wie zuvor definiert sind.

Die Erfindung liefert ferner Verbindungen der folgenden Formeln, die für die Herstellung der Verbindungen der Formel (I) brauchbare Zwischenstufen sind,



(VI)



(VII)

worin  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_5$ , Z und W wie oben definiert sind,  $\text{M}_2$  O,  $\text{CH}_2$  oder  $\text{NR}_{60}$  ist, worin  $\text{R}_{60}$  Formyl, Alkanoyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl ist,  $\text{Q}_2$  CN oder  $\text{COOR}_7$  ist, worin  $\text{R}_7$  wie oben definiert ist,  $\text{Y}_1$  Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Benzoyl oder Alkanoyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen ist.

Für die wertvollen Zwischenstufen der Formel (VI) sind besonders bevorzugte Bedeutungen  $\text{Q}_2 = \text{COOR}_7$ ,  $\text{Y}_1 = \text{Benzyl}$ . Die besondersbevorzugten Bedeutungen für  $\text{R}_2$ - $\text{R}_5$ , Z und W sind wie oben für Verbindungen der Formel (I) angegeben. Eine besonders bevorzugte Bedeutung für  $\text{M}_2$  ist O.

Für die Zwischenstufen der Formel (VII) ist eine besonders bevorzugte Bedeutung für  $\text{Y}_1$  Wasserstoff. Besonders bevorzugte Bedeutungen für  $\text{Q}_2$ ,  $\text{M}_2$ ,  $\text{R}_2$ - $\text{R}_5$ , Z und W sind wie oben für Verbindungen (VI) angegeben.

Unter die Erfindung fallen auch pharmazeutisch annehmbare kationische und Säureadditionssalze der Verbindungen der Formeln (I), (XVIII) und (XIX). Mit pharmazeutisch annehmbaren kationischen Salzen der erfindungsgemäßen Verbindungen sind die Salze solcher Verbindungen der Formeln (I), (XVIII) und (XIX) gemeint, in denen A oder B eine Carbonsäuregruppe enthält, die Salze werden durch Neutralisieren der Carbonsäure mit Basen pharmazeutisch annehmbarer Metalle, Ammoniak und Aminen gebildet. Beispiele für solche Metalle sind Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium. Beispiele für solche Amine sind Ethanolamin und N-Methylglucamin.

Mit dem Ausdruck pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze sind die Säureadditionssalze gemeint, die zwischen solchen Verbindungen der Formeln (I), (XVIII) und (XIX) mit einem oder mehreren basischen Stickstoffatomen in den Substituenten M, R<sub>1</sub>, A, B oder Q<sub>3</sub> 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-(Pamoa-), 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) vorhanden ist, können unter Verwendung von einem, zwei oder mehr Äquivalenten Säure zur Bildung des gewünschten Säureadditionssalzes Mono-, Di- oder höhere Additionssalze erhalten werden.

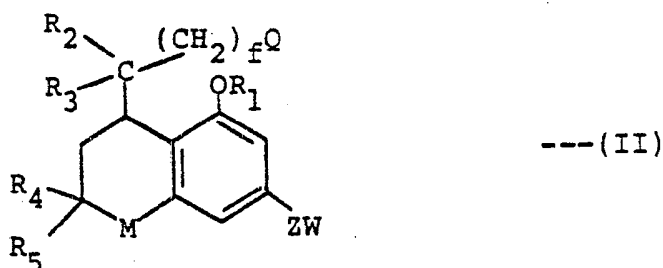
Verbindungen mit den obigen Formeln (I), (XVIII) und (XIX) enthalten Asymmetriezentren in 3- oder 4-Stellung (A, B oder Q<sub>3</sub>). Weitere Asymmetriezentren können in 2-Stellung (R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>), im Substituenten in 7-Stellung (ZW), im Substituenten in 1-Stellung (R<sub>6</sub>) in Verbindungen, worin M NR<sub>6</sub> ist, im Substituenten A oder B und im Substituenten in 2-Stellung (R<sub>4</sub>) auftreten. Die Erfindung umfaßt die Racemate der Formeln (I), (XVIII) und (XIX), die Diastereomerengemische, reine Enantiomere und deren Diastereomere. Die Brauchbarkeit der racemischen Gemische, der

Diastereomerengemische sowie der reinen Enantiomeren und Diastereomeren wird durch die nachfolgend beschriebenen biologischen Auswertungen bestimmt.

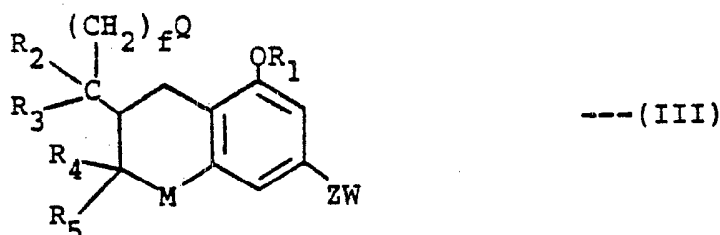
Wie oben erwähnt, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders brauchbar als Analgetika, Antidiarrhoemittel und als Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit zur Verwendung in Säugetieren, den Menschen eingeschlossen. Die Erfindung bietet ferner ein Verfahren zur Hervorrufung von Analgesie in Säugetieren und ein Verfahren zum Verhindern und Behandeln von Übelkeit in einem der Übelkeit unterworfenen Säugetier, in jedem Falle durch orale oder parenterale Verabreichung einer wirksamen Menge einer Verbindung der Formeln (I), (XVIII), (XIX) oder ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze.

Auch pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verwendung als Analgetika sowie solche mit Eignung zur Verwendung bei der Verhinderung und Behandlung von Übelkeit, die eine wirksame Menge erfindungsgemäßer Verbindung und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten, werden zur Verfügung gestellt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I), worin B Wasserstoff ist, sind durch die folgende Formel definiert, worin f 0 oder 1 ist:



solche, worin A Wasserstoff ist, durch die Formel



worin f 1 oder 2 ist und in jedem Falle  $R_1$ - $R_5$ , M, Q, Z und W wie oben definiert sind.

Die Verbindungen der Formel (II), worin f 0 ist, werden z.B. nach in den Reaktionsschemata A und B angegebenen Methoden hergestellt.

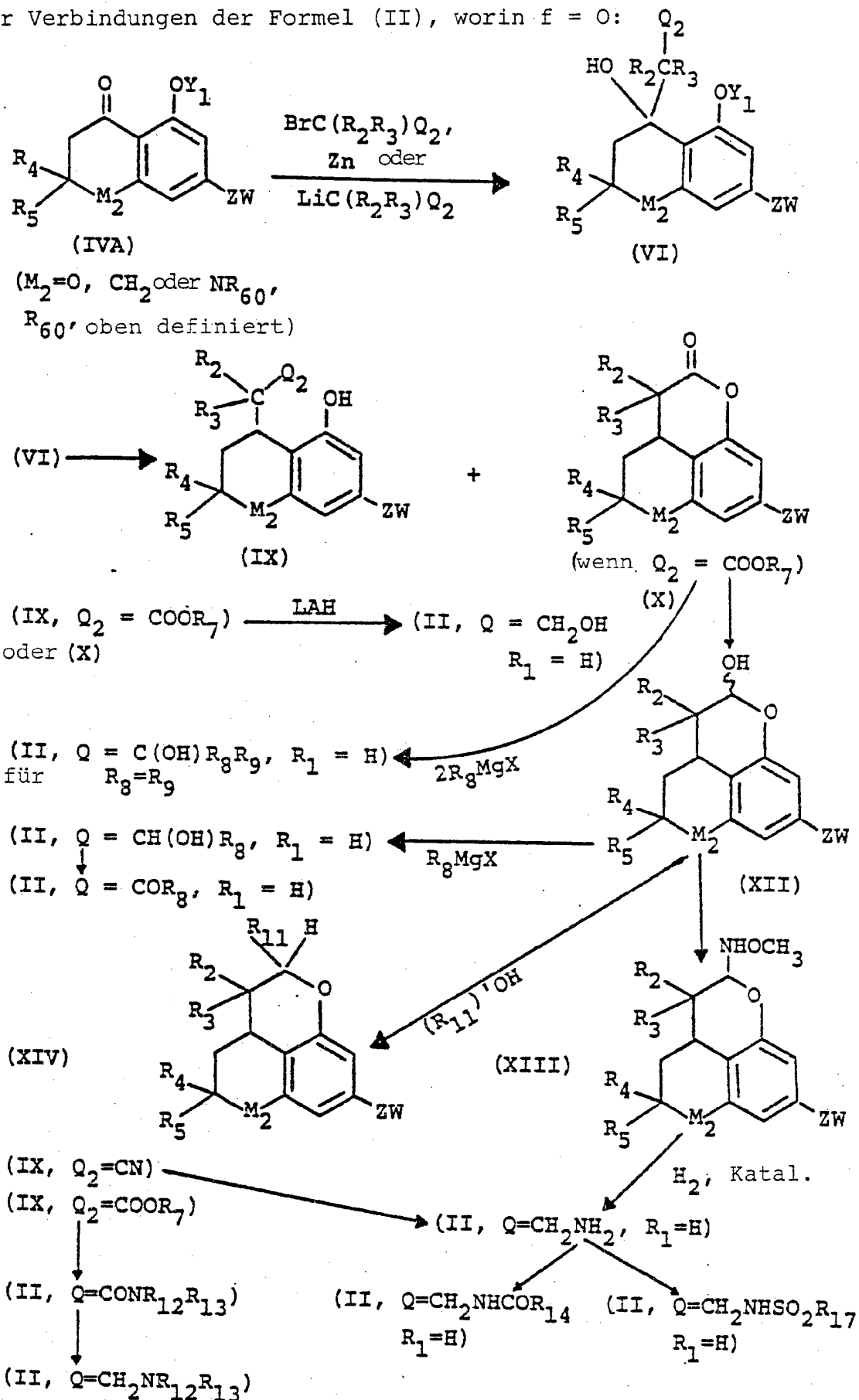
Das Reaktionsschema A veranschaulicht Methoden, die zur Herstellung von Verbindungen der Formel (II) angewandt werden, worin f 0 ist. Die erforderlichen Ausgangs-Ketone der Formel (IVA) werden nach den US-PS'en 4 143 139 ( $M_2=O$ ), 4 188 495 ( $M_2=CH_2$ ), 4 228 169 und 4 260 764 ( $M_2=NR_{60}$ ) 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  $\alpha$ -Halogenester oder  $\alpha$ -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  $\alpha$ -Halogenester oder  $\alpha$ -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

# Reaktionsschema A

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



der Formel (VI) nach Hydrolyse des Reaktionsgemischs mit z.B. Ammoniumhydroxid oder Essigsäure umgesetzt wird. Alternativ kann das Zinkmetall, Reagens,  $\text{BrC}(\text{R}_2\text{R}_3)\text{Q}_2$  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  $\text{BrC}(\text{R}_2\text{R}_3)\text{Q}_2$  und Ausgangsmaterialien (IVA) liegen im Bereich von etwa  $0^\circ\text{C}$  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  $\text{LiC}(\text{R}_2\text{R}_3)\text{Q}_2$  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  $\text{CH}(\text{R}_2\text{R}_3)\text{Q}_2$  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  $-70^\circ\text{C}$  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  $-70^\circ\text{C}$  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- $(\text{R}_2\text{R}_3\text{CO}_2)$ -substituierten Verbindungen der Formel (VI), oben erhalten, werden dann der Hydrogenolyse und Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe  $\text{Y}_1$  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

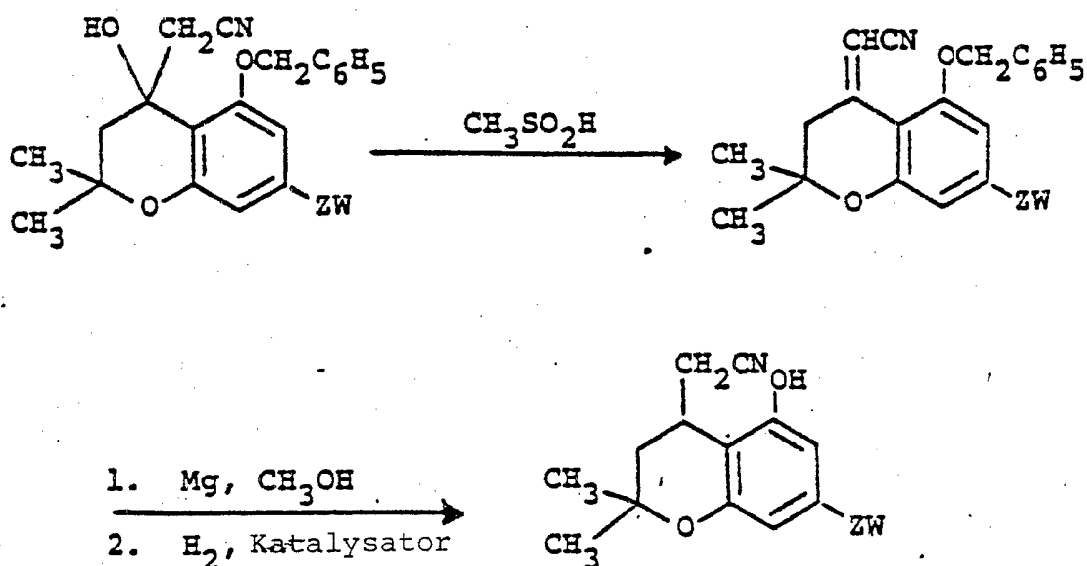
keine Hydrierung oder Hydrogenolyse erfahren. Beispiele für solche Lösungsmittel umfassen die niederen Alkanole, wie Methanol, Ethanol und Isopropanol; Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan und 1,2-Dimethoxyethan; niedermolekulare Ester, wie Ethylacetat und Butylacetat; tertiäre Amide, wie 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/cm<sup>2</sup>) 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/cm<sup>2</sup>). 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 Y<sub>1</sub> Wasserstoff oder Benzyl und Q<sub>2</sub> COOR<sub>7</sub> 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 R<sub>7</sub>OH 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  $Q_2$  COOR<sub>7</sub> 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, fällt die gewünschte Verbindung von (IX) oder deren Gemisch mit Lacton (X) an.

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  $Q_2 = CN$ ,  $R_2$  und  $R_3 = H$ ,  $R_4$  und  $R_5 = CH_3$ ,  $Y_1 = CH_2C_6H_5$  und  $M_2 = O$ .



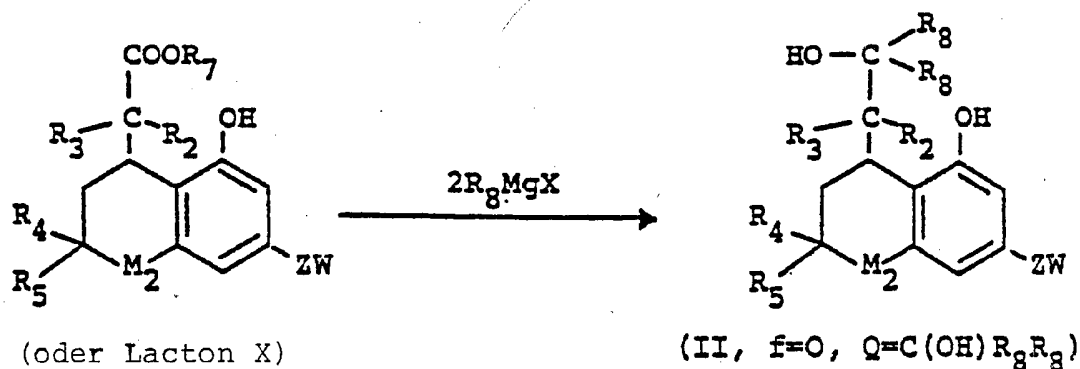
Die Dehydratisierungsstufe erfolgt in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, z.B. Benzol, Toluol oder Ethylether. Die Lösung der Ausgangs-4-Hydroxy-Verbindung wird mit einem Wasser-absorbierenden Mittel, z.B. Molekularsieben und einer katalytischen Menge Methansulfonsäure versetzt und das Gemisch bei Raumtemperatur, typischerweise über Nacht, gerührt. Das dehydratisierte Produkt wird nach Standardmethoden isoliert und in Methanol in Gegenwart von Magnesiummetall bei  $-10$  bis  $30^{\circ}\text{C}$  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  $\text{R}_2$  als auch  $\text{R}_3$  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 (II,  $\text{Q} = \text{CH}_2\text{OH}$ ,  $f = 0$ ) 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  $50^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise bei etwa  $0$  bis  $30^{\circ}\text{C}$ , 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.

Die Lactone (X) sind auch brauchbar als Zwischenstufen für die Herstellung der entsprechenden Lactole der Formel (XII) mit Hilfe eines Reagens und von Bedingungen, die die Lacton-Carbonylgruppe bekanntlich selektiv zu einem Carbinol ohne Ringspaltung reduzieren. Ein solches bevorzugtes Reagens ist Diisobutylaluminiumhydrid (DIBALH). Bei einer typischen Umsetzung wird das Lacton (X) in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, wie einem aromatischen Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Toluol, gelöst, die Lösung auf eine Temperatur von etwa  $-90$  bis  $-50^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise etwa  $-80$  bis  $-60^{\circ}\text{C}$ , unter wasserfreien Bedingungen und in Gegenwart einer inerten Atmosphäre, wie Stickstoff oder Argon, gekühlt. Eine äquimolare Menge DIBALH wird dann langsam zugegeben, wobei das Gemisch innerhalb des bevorzugten Temperaturbereichs gehalten wird. Nach beendeter Zugabe kann die Umsetzung unter diesen Bedingungen praktisch bis zum Ende ablaufen, was gewöhnlich etwa 1 bis 10 h erfordert. Das Reaktionsgemisch wird dann abgeschreckt, z.B. durch Zusatz von Methanol, kann sich dann auf Raumtemperatur erwärmen. Das gewünschte Lactol (XII) wird dann isoliert, z.B. durch Waschen mit Wasser, Trocknen und Abdampfen des Lösungsmittels.

Die Ester der Formel (IX), worin  $\text{Q}_2$   $\text{COOR}_7$  und  $\text{R}_7$  Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl ist, und die Lactone (X) dienen auch als Ausgangsmaterialien zur Herstellung der tertiären Alkohole gemäß der Erfindung der Formel (II,  $f = 0$ ), wie im Reaktionsschema A und nachfolgend gezeigt:



Der Ester, das Lacton oder ein Gemisch hiervon, gelöst in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, z.B. Ethylether, Isopropylether, Tetrahydrofuran oder 1,2-Dimethoxyethan, wird unter wasserfreien Bedingungen mit wenigstens 2 Mol des geeigneten Grignard-Reagens  $\text{R}_8\text{MgX}$ , worin  $\text{R}_8$   $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -Alkyl, Phenyl oder Benzyl und X Cl, Br oder J ist, bei einer Temperatur von etwa  $0^\circ\text{C}$  bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels, vorzugsweise bei Raumtemperatur, zusammengebracht. Die Reaktion ist gewöhnlich in etwa 2 - 24 h beendet. Das überschüssige Grignard-Reagens wird dann zersetzt und das Produkt nach auf dem Fachgebiet gut bekannten Standard-Methoden isoliert. Beispielsweise wird Wasser zugesetzt, die Schichten werden getrennt, die wässrige Phase mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, z.B. Methyl-ether, extrahiert und das Produkt aus den vereinigten Extrakten durch Abdampfen des Lösungsmittels isoliert. Die Reinigung erfolgt, wenn gewünscht, z.B. durch Umkristallisieren oder Säulen-chromatographie. Bevorzugte reaktionsinerte Lösungsmittel für diese Umsetzung sind Ethylether und Tetrahydrofuran.

Grignard-Reaktion der oben beschriebenen Lactole der Formel (XII) unter Einsatz äquimolarer Mengen Grignard-Reagens und Lactol unter den oben beschriebenen Bedingungen liefert ebenso sekundäre Alkohole der Formel (II,  $f = \text{O}$ ,  $\text{Q} = \text{CH(OH)R}_8$ ,  $\text{R}_1 = \text{H}$ ).

Oxidation der sekundären Alkohole oder der entsprechenden primären Alkohole der Formel (II,  $f = \text{O}$ ), oben erhalten, unter Einsatz eines Oxidationsmittels, das bekanntlich primäre und sekundäre Alkohole zu Aldehyden bzw. Ketonen oxidiert, liefert die

entsprechenden Verbindungen der Formel (II,  $f = O$ ,  $Q = COR_8$ ), worin  $R_8$  Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, Phenyl oder Benzyl ist. Für diese Oxidation verwendbare Oxidationsmittel sind auf dem Fachgebiet gut bekannt, s. z.B. Sandler und Karo, "Organic Functional Group Preparations", Academic Press, New York, 1968, S. 147-173. Bevorzugte Oxidationsmittel jedoch sind Chromsäure, Chromsäureanhydrid, Kaliumdichromat, Magnesiumdioxid und Bleitetraacetat und insbesondere bevorzugt wird Chromsäureanhydrid in Pyridin. Während die Oxidation mit den obigen bevorzugten Mitteln über einen weiten Temperaturbereich hinweg durchgeführt werden kann, z.B. von etwa 0 bis 100 °C, ist eine bevorzugte Temperatur etwa 10 - 50 °C. Der Alkohol und ein molarer Überschuß an Chromsäureanhydrid, z.B. ein 100%iger molarer Überschuß, werden im wässrigen Pyridin zusammengebracht. Die Oxidation ist gewöhnlich bei einer Temperatur im bevorzugten Bereich in etwa 1 - 8 h beendet. Danach wird das Produkt isoliert, indem das Gemisch in Wasser gegossen, mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, z.B. Ethylether, Ethylenchlorid oder Chloroform, extrahiert und das Lösungsmittel abgedampft wird.

Umsetzen der Lactole der Formel (XII) mit Alkoholen der Formel  $(R_{11})'OH$ , worin  $(R_{11})'$  Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, unter sauren Bedingungen, die für die Umwandlung von Lactolen (Halbacetalen) in Acetale bekannt sind, liefert die erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (XIV), wie im obigen Reaktionsschema A gezeigt. Bei einer typischen Umsetzung wird das Lactol in einem großen Überschuß, z.B. einer Lösungsmittelmenge des Alkohols der Formel  $(R_{11})'OH$  gelöst, trockener Chlorwasserstoff oder konzentrierte Schwefelsäure wird von einer katalytischen Menge bis zu einer dem Lactol äquimolaren Menge zugesetzt und das Gemisch bei einer Temperatur von etwa 0 °C bis zum Siedepunkt des Alkohols, vorzugsweise bei Raumtemperatur, gehalten, bis die Acetalbildung beendet ist. Die bis zum Ende erforderliche Zeit ist gewöhnlich etwa 4 - 48 h. Darauf wird das Acetal nach bekannten Methoden isoliert, z.B. durch Eingießen in Wasser, Extrahieren mit Ether, Trocknen der Extrakte und Abdampfen des Lösungsmittels. Das so bereitgestellte Produkt ist gewöhnlich

ein Gemisch der  $\alpha$ - und  $\beta$ -anomeren Acetale, die getrennt werden können, z.B. durch Chromatographie an Kieselgel.

Die Lactole der Formel (XII) sind auch brauchbare Zwischenstufen für die Herstellung von Aminen der Formel (II,  $f = 0$ ,  $Q = CH_2NH_2$ ) über eine Alkoxyamino-Zwischenstufe, z.B. die Methoxyamino-Verbindungen der Formel (XIII). Das Lactol wird zuerst mit einem Alkoxyamin, vorzugsweise Methoxyamin, umgesetzt. Äquimolare Mengen der Reaktionskomponenten werden in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, wie z.B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Pyridin oder deren Gemischen, zusammengebracht. Bevorzugte Lösungsmittel sind Ethanol, Pyridin oder deren Gemische. Die Umsetzung kann zufriedenstellend bei einer Temperatur im Bereich von etwa  $-20$  bis  $50^\circ C$  durchgeführt werden, doch ist eine Temperatur von etwa  $-10$  bis  $25^\circ C$  bevorzugt. Unter bevorzugten Bedingungen ist die Umsetzung gewöhnlich in etwa 1 bis 6 h beendet. Das Produkt der Formel (XIII) wird dann nach Standardmaßnahmen isoliert, z.B. durch Abdampfen des Lösungsmittels und Verteilen des Rückstands zwischen Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, z.B. Ethylether.

Katalytische Hydrogenolyse der Alkoxyamino-Zwischenstufe liefert die entsprechende bicyclische Verbindung der Formel (II), worin  $Q = CH_2NH_2$  ist,  $f = 0$  und  $R_1 = H$ . Die Hydrogenolyse erfolgt in Gegenwart von Wasserstoff und einem Edelmetallkatalysator unter oben für die Hydrogenolyse von Verbindungen der Formel (VI) beschriebenen Bedingungen. Eine besonders bevorzugte Methode jedoch verwendet eine Nickel/Aluminium-Legierung in Gegenwart von wässrigem Alkali, z.B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid. Die Reaktion des Aluminiums mit Alkali liefert den erforderlichen Wasserstoff und kontinuierlich frischen Katalysator (Nickel) für die Reaktion zur gleichen Zeit. Bei einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden etwa gleiche Gewichtsteile der Methoxyamino-Verbindung (XIII) und von Raney-Legierung (1:1 Gewichte Nickel/Aluminium) in Gegenwart von verdünntem, wässrigem Alkali, z.B. Natriumhydroxid,



und in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, z.B. Methanol oder Ethanol, zusammengebracht. Das Gemisch wird auf eine Temperatur von etwa 40 °C bis zur Rückflußtemperatur des Gemischs erwärmt. Die Reaktion ist in etwa 1 bis 10 h praktisch beendet, worauf das Produkt (II,  $Q = CH_2NH_2$ ,  $f = O$ ,  $R_1 = H$ ) nach bekannten Methoden isoliert und, z.B. säulenchromatographisch, gereinigt wird.

Die Verbindungen der Formel (II,  $Q = CH_2NH_2$ ,  $f = O$ ,  $R_1 = H$ ) können auch durch Reduktion der Verbindungen der Formel (IX,  $Q_2 = CN$ ) unter Verwendung von Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators oder mit Hydrid-Reduktionsmitteln, wie Boran, Aluminiumhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Lithiumtriethylborhydrid, hergestellt werden. Eine besonders bevorzugte Methode verwendet Lithiumaluminiumhydrid in Gegenwart eines reaktionsinerten Lösungsmittels, z.B. Ethylether oder Tetrahydrofuran, unter oben für die Reduktion der entsprechenden Ester (IX,  $Q_2 = COOR_7$ ) mit dem gleichen Reagens angegebenen Bedingungen zu Verbindungen (II,  $Q = CH_2OH$ ,  $R_1 = H$ ).

Die Amide der Formel (II,  $Q = CONR_{12}R_{13}$ ) werden aus den Estern oder Säuren der Formel (IX,  $Q_2 = COOR_7$ ) durch Umsetzen mit Ammoniak oder im geeigneten Amin der Formel  $R_{12}R_{13}NH$  unter Anwendung von auf dem Fachgebiet bekannten Standardmethoden hergestellt. Typischerweise werden etwa äquimolare Mengen des Esters der Formel (IX,  $Q_2 = COOR_7$ ) und des obigenamins oder von Ammoniak in Gegenwart von Lösungsmittel und bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0 bis 100°C zusammengebracht. Beispiele für Lösungsmittel, die erfolgreich bei dieser Umsetzung eingesetzt werden können, sind die niederen Alkanole, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol und n-Butanol; Ether, wie Diethylether, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan und Diethylenglykoldimethylether; Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Benzol und Toluol und deren Gemische. Bevorzugte Lösungsmittel sind Methanol, Ethanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran, Toluol und deren Gemische.

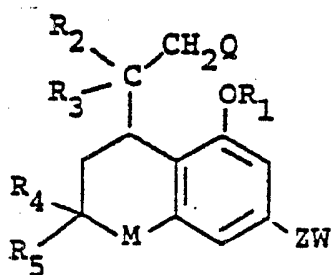
Wenn Säuren der Formel (IX,  $Q_2 = \text{COOH}$ ) eingesetzt werden, um Amide der Formel (II,  $Q_2 = \text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ ) zu liefern, wird die Säure vorzugsweise in ein aktiviertes Derivat, wie das Säurehalogenid oder ein gemischtes Anhydrid, vor der Umsetzung mit dem Amin oder Ammoniak der Formel  $\text{R}_{12}\text{R}_{13}\text{NH}$  umgewandelt. Typischerweise wird die Säure zuerst mit einer äquimolaren Menge Thionylchlorid zum entsprechenden Säurechlorid nach auf dem Fachgebiet gut bekannten Methoden umgesetzt und die letztere Verbindung mit wenigstens einer äquimolaren Menge freier Base der Formel  $\text{R}_{12}\text{R}_{13}\text{NH}$ , aber vorzugsweise einem molaren Überschuß von Base, z.B. 2 bis 3 Mol, in Gegenwart eines reaktionsinerten organischen Lösungsmittels umgesetzt. Das anfallende Amid wird dann durch Filtrieren zum Entfernen ausgefallenen Amin-Hydrochlorids und das Produkt durch Waschen und Einengen des Filtrats isoliert. Bevorzugte reaktionsinerte Lösungsmittel für diese Arbeitsweise sind Ethylether, Tetrahydrofuran, Chloroform oder Methylenechlorid. Bevorzugt wird die Umsetzung auch mit 1-Acyloxy-Verbindungen der Formel (IX,  $Q_2 = \text{COOH}$ ) durchgeführt, um unerwünschte Nebenreaktion des Säurehalogenids mit der phenolischen Hydroxylgruppe ( $\text{R}_1 = \text{H}$ ) zu vermeiden. Eine bevorzugte Acyloxygruppe ist Acetoxy. Das anfallende Acyloxyamid, z.B. (II,  $Q = \text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ ,  $\text{R}_1 = \text{CH}_3\text{CO}$ ) kann dann in die entsprechende Hydroxyverbindung ( $\text{R}_1 = \text{H}$ ) umgewandelt werden, indem das so erhaltene Produkt mit verdünntem wässrigem Alkali, z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Natriumcarbonat, zusammengebracht werden.

Die Amide der Formel (II,  $Q = \text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ ) können entweder durch katalytische Hydrierung oder Metallhydride reduziert werden, um die entsprechenden Aminderivate (II,  $Q = \text{CH}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ ) zu liefern, wie oben für die Reduktion von Nitrilen (IX,  $Q_2 = \text{CN}$ ) zu den primären Aminen (II,  $Q = \text{CH}_2\text{NH}_2$ ) beschrieben.

Umsetzung der letzteren primären Amin-Verbindungen mit z.B. einem Säurehalogenid der Formel  $\text{R}_{14}\text{COCl}$ ,  $\text{R}_{14}\text{COBr}$  oder einem gemischten Anhydrid der Formel  $\text{R}_{14}\text{COOCOalkyl}$ , worin Alkyl  $\text{C}_1\text{-C}_4$  ist, unter Anwendung der gleichen Methoden und Bedingungen, wie oben

für die Herstellung von Amiden der Formel (II,  $Q = \text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ ) beschrieben, liefert die gewünschten Amide der Formel (II,  $Q = \text{CH}_2\text{NHCOR}_{14}$ ). Ähnlich liefert die Verbindung eines Sulfonylhalogenids der Formel  $\text{R}_{17}\text{SO}_2\text{Cl}$  oder  $\text{R}_{17}\text{SO}_2\text{Br}$  das entsprechende Sulfonamid (II,  $Q = \text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}_{17}$ ), worin  $\text{R}_{17}$  wie zuvor definiert ist.

Das folgende Reaktionsschema B veranschaulicht die Methoden, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (II) angewandt werden können, worin f 1 ist.

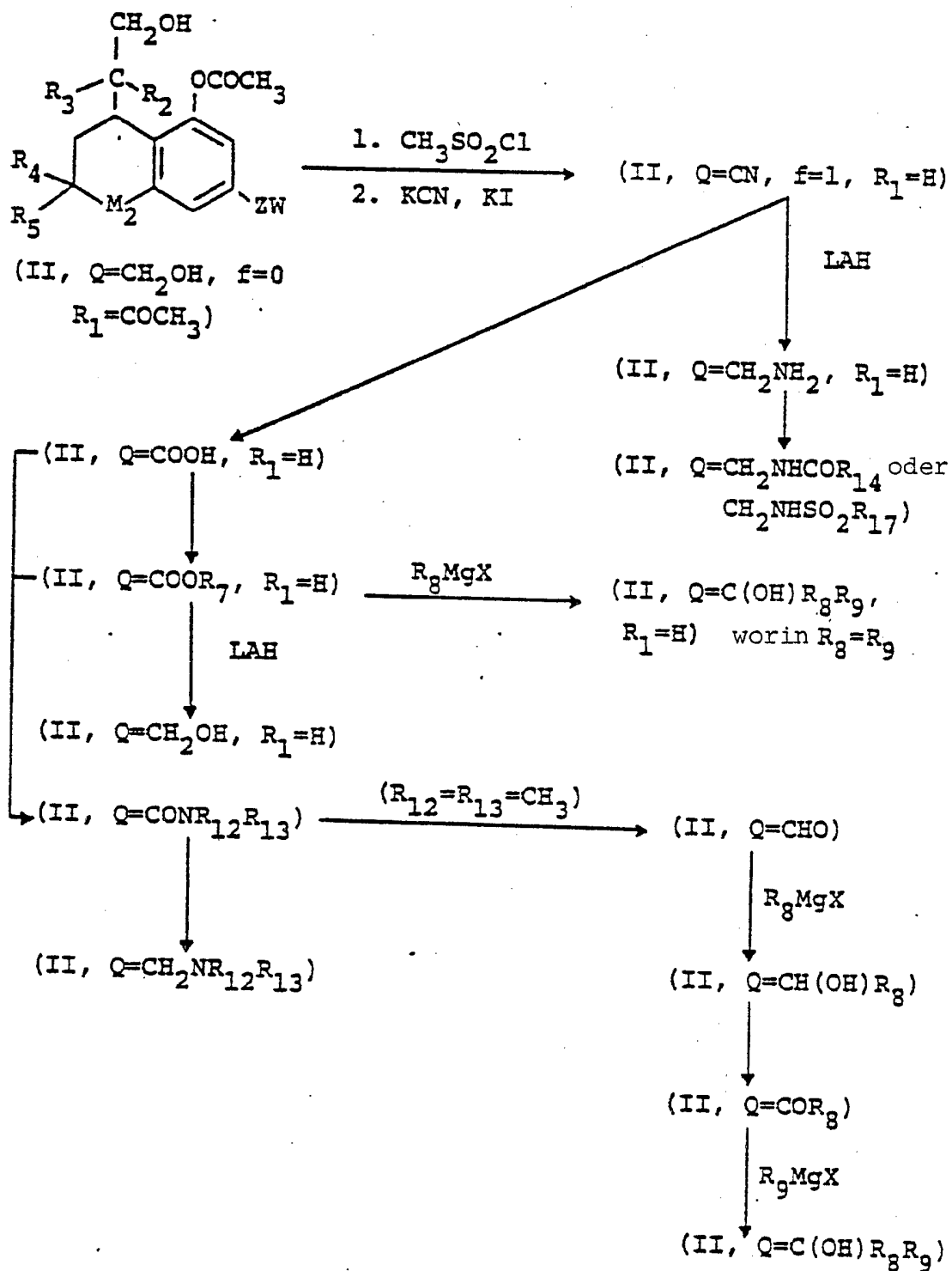


(II, f=1)

Ein primärer Alkohol der Formel (II), worin  $f = 0$ ,  $Q = \text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{R}_1 = \text{COCH}_3$  und  $\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{Z}$  und  $\text{W}$  wie zuvor definiert sind, wird zuerst in den entsprechenden Alkylsulfonyl- oder Arylsulfonylester umgewandelt, worin Alkyl z.B. 1 bis 4 Kohlenstoffatome hat und Aryl z.B. Phenyl oder TolyI ist. Ein besonders bevorzugter Sulfonylester ist Methylsulfonyl aufgrund der Wirtschaftlichkeit und Leistungsfähigkeit. In einer solchen typischen Reaktion werden der primäre Alkohol der Formel (II), wie oben definiert, und eine äquimolare Menge Methansulfonylchlorid in Gegenwart einer Lösungsmittelmenge von Pyridin oder Triethylamin, das auch als Säureakzeptor wirkt, zusammengebracht. Das anfallende Gemisch wird bei einer Temperatur von etwa  $-10$  bis  $40^\circ\text{C}$ , vorzugsweise etwa  $0$  bis  $30^\circ\text{C}$  gehalten, bei der die Reaktion in etwa 15 min bis 4 h beendet ist. Der Methansulfonylester wird dann nach Standardtechniken isoliert, z.B. durch Abdampfen von flüchtigen Materialien und Verteilen des Rückstands zwischen Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, Waschen und Abdampfen des Lösungsmittels.

Reaktionsschema B

Für Verbindungen der Formel (II), worin  $f = 1$ :



Der so hergestellte Mesylatester wird weiter mit einem molaren Überschuß, z.B. einem 2 bis 20-molaren Überschuß, eines Alkalimetallcyanids, vorzugsweise Kaliumcyanid, und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge Kaliumjodid zur gewünschten Verbindung der Formel (II,  $f=1$ ,  $Q = \text{CN}$ ,  $R_1 = \text{H}$ ) umgesetzt. Diese Umsetzung erfolgt gewöhnlich in Gegenwart eines reaktionsinerten molaren Lösungsmittels, vorzugsweise Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Diethylenglykoldimethylether oder deren Gemischen mit Wasser, und bei einer Temperatur von etwa 50 bis 150°C, vorzugsweise 75 bis 105°C. Unter den oben genannten bevorzugten Bedingungen ist die Bildung des gewünschten Nitrils in etwa 1 bis 6 h beendet. Das Produkt wird nach auf dem Fachgebiet bekannten Methoden isoliert, z.B. durch Abdampfen des Lösungsmittels, Verteilen des Rückstands zwischen Wasser und mit Wasser nicht mischbarem Lösungsmittel, z.B. Chloroform oder Methylenchlorid, und Verdampfen des Lösungsmittels. Der Rückstand wird, wenn gewünscht, gereinigt, z.B. durch Chromatographie. Das so erhaltene Nitril dient als Vorstufe für die übrigen Verbindungen der Formel (II,  $f = 1$ ), wie im Reaktionsschema B gezeigt.

Hydrolyse des Nitrils unter Anwendung von auf dem Fachgebiet für die Umwandlung von Nitrilen in Carbonsäuren gut bekannten Methoden und Bedingungen liefert die Säuren der Formel (II,  $f = 1$ ,  $Q = \text{COOH}$ ). Typischerweise wird das Nitril in wässrig-alkoholischem Alkali, z.B. Natriumhydroxid, etwa 4 bis 24 h auf Rückfluß erwärmt und das Produkt durch Ansäuern des Gemischs, Extrahieren in ein mit Wasser nicht mischbares Lösungsmittel, z.B. Ethylether oder Chloroform, und Abdampfen des Lösungsmittels isoliert.

Verestern der oben erhalten Carbonsäuren mit Alkoholen der Formel  $R_7\text{OH}$  liefert die entsprechenden Ester der Formel (II,  $f = 1$ ,  $Q = \text{COOR}_7$ ), worin  $R_7$  Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist. Die Veresterung erfolgt typischerweise durch Zusammenbringen der Carbonsäure (II,  $f = 1$ ,  $Q = \text{COOH}$ ) mit einem molaren Überschuß an Alkohol,  $R_7\text{OH}$ , in Gegenwart einer katalyti-

schen Menge einer starken Säure, z.B. Salzsäure oder Schwefelsäure, bei einer Temperatur von etwa 25°C bis zur Rückflußtemperatur des Gemischs, vorzugsweise bei 50 bis 110°C, für etwa 4 bis 24 h. Der Ester wird dann durch Neutralisieren des Gemischs z.B. mit Natriumhydroxid, Filtrieren und Einengen des Filtrats isoliert.

Reduktion der Verbindungen der Formel (II,  $f = 1$ ,  $Q = \text{COOR}_7$ ) mit Wasserstoff und einem Edelmetallkatalysator oder unter Einsatz von Metallhydrid-Reduktionsmitteln, z.B. Lithiumaluminiumhydrid, wie oben für die entsprechenden Verbindungen, worin  $f = 0$ , beschrieben, liefert die primären Alkohole der Formel (II,  $f = 1$ ,  $Q = \text{CH}_2\text{OH}$ ).

Die Amide der Formel (II,  $f = 1$ ,  $Q = \text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ ) werden durch Umsetzen der entsprechenden Säuren und Ester, worin  $Q = \text{COOR}_7$ , nach zuvor für die entsprechenden Verbindungen, worin  $f = 0$ , beschriebenen Methoden erhalten. Ähnlich werden die Verbindungen der Formel (II,  $f = 1$ ,  $Q = \text{CH}_2\text{NR}_{12}\text{R}_{13}$ ) durch Reduktion des geeigneten Amids erhalten, wie oben für ihre Gegenstücke mit  $f = 0$  beschrieben.

Die übrigen Verbindungen der Formel (II,  $f = 1$ ), worin  $Q = \text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCOR}_{14}$ ,  $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}_{17}$  und  $\text{C}(\text{OH})\text{R}_8\text{R}_9$  ist, werden auch nach entsprechenden, zuvor für ihre Gegenstücke mit  $f = 0$  definierten Arbeitsweisen erhalten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (II,  $Q = \text{CHO}$ ), worin  $f = 0$  oder 1, werden vorzugsweise durch Umsetzen des entsprechenden N,N-Dialkylamids der Formel (II,  $Q = \text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ ) mit Disiamylboran [Bis(1,2-dimethylpropyl)boran] hergestellt. Bei einer typischen Umsetzung werden das tertiäre Amid, z.B. N,N-Dimethylamid, der Formel (II) und ein molarer Überschuß, z.B. ein 100%iger molarer Überschuß an Disiamylboran in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von etwa 0 bis 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, zusammengebracht, bis die Bildung des Aldehyds beendet

ist, typischerweise etwa 2 bis 20 h. Das überschüssige Reduktionsmittel wird dann durch vorsichtige Zugabe von Wasser zersetzt, das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand durch Verteilen zwischen Wasser und mit Wasser nicht mischbarem Lösungsmittel und Verdampfen des Lösungsmittels isoliert.

Umsetzen der Aldehyde (II,  $Q = \text{CHO}$ ), worin  $f = 0$  oder 1 ist, mit einer äquimolaren Menge Grignard-Reagens,  $R_8\text{MgX}$ , unter Anwendung von zuvor für die Umsetzung von Estern der Formel (II,  $f = 0$ ,  $Q = \text{COOR}_7$ ) oder der entsprechenden Lactone der Formel (X) beschriebenen Methoden und Bedingungen liefert sekundäre Alkohole der Formel (II,  $Q = \text{CH(OH)R}_8$ ), worin  $f = 0$  oder 1.

Oxidation der sekundären Alkohole der Formel (II,  $Q = \text{CH(OH)R}_8$ ), worin  $f = 0$  oder 1 ist, unter Anwendung von auf dem Fachgebiet zur Umwandlung sekundärer Alkohole in die entsprechenden Ketone bekannten Oxidationsmitteln und Bedingungen liefert die entsprechenden erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (II,  $Q = \text{COR}_8$ ). Beispiele für bei der Herstellung der Ketone verwendbare Oxidationsmittel sind Kaliumpermanganat, Kaliumdichromat, Chromtrioxid und Chromtrioxid in Gegenwart von Pyridin. Bei der Durchführung der Oxidation wird der sekundäre Ausgangsalkohol in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, z.B. Dichlormethan, Chloroform, Benzol, Pyridin, Wasser oder Gemischen hiervon mit einer wenigstens äquimolaren Menge, vorzugsweise einem molaren Überschuß, z.B. einem 100 bis 500%igen molaren Überschuß des Oxidationsmittels versetzt, und die Oxidation kann praktisch bis zum Ende ablaufen. Während diese Oxidation über einen weiten Temperaturbereich, z.B. 0 bis 100°C, erfolgreich durchgeführt werden kann, ist eine bevorzugte Temperatur bei Einsatz des bevorzugten Oxidationsmittels im Bereich von 10 bis 30°C. Unter diesen Bedingungen ist die Umsetzung in etwa 1 bis 6 h, typischerweise 2 bis 4 h, beendet. Ein bevorzugtes Lösungsmittel für die Oxidation ist wässriges Pyridin, wenn das Oxidationsmittel Chromtrioxid in Gegenwart von Pyridin ist. Das Produkt wird isoliert, z.B. durch Eingießen des Reaktionsgemischs

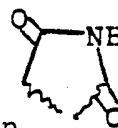
in Wasser, Einstellen des Gemischs auf einen sauren pH-Wert und Extrahieren mit einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, z.B. Chloroform, Methylenchlorid oder Ethylether. Trocknen der Extrakte und Abdampfen des Lösungsmittels liefert das gewünschte Keton.

Umsetzen der Ketone der Formel (II,  $Q = COR_8$ ), worin  $f$  0 oder 1 ist, mit einer äquimolaren Menge eines Grignard-Reagens der Formel  $R_9MgX$ , worin  $R_9$  wie zuvor definiert und mit  $R_8$  gleich oder von diesem verschieden ist, unter Anwendung von oben für die Umsetzung von Estern der Formel (II,  $f = 0$ ,  $Q = COOR_7$ ) oder der Lactone der Formel (X) beschriebenen Methoden und Bedingungen liefert erfindungsgemäße tertiäre Alkohole der Formel (II,  $Q = C(OH)R_8R_9$ ), worin  $f$  0 oder 1 ist.

Die 4-Hydroxy-4-acetamido-Verbindungen der Formel (XVIII) leiten sich von den entsprechenden Estern oder Nitrilen der Formel (VI) nach den oben für die Herstellung der entsprechenden Amide der Formel (II) beschriebenen Methoden analogen Methoden ab.

Hydrogenolyse der Benzylgruppe mit Pd/C-Katalysator kann ebenso an irgend einer der obigen Zwischenstufen erfolgen, ausgenommen das  $\alpha$ ,  $\beta$ -ungesättigte Nitril, um die entsprechenden 5-Hydroxy-Verbindungen zu ergeben.

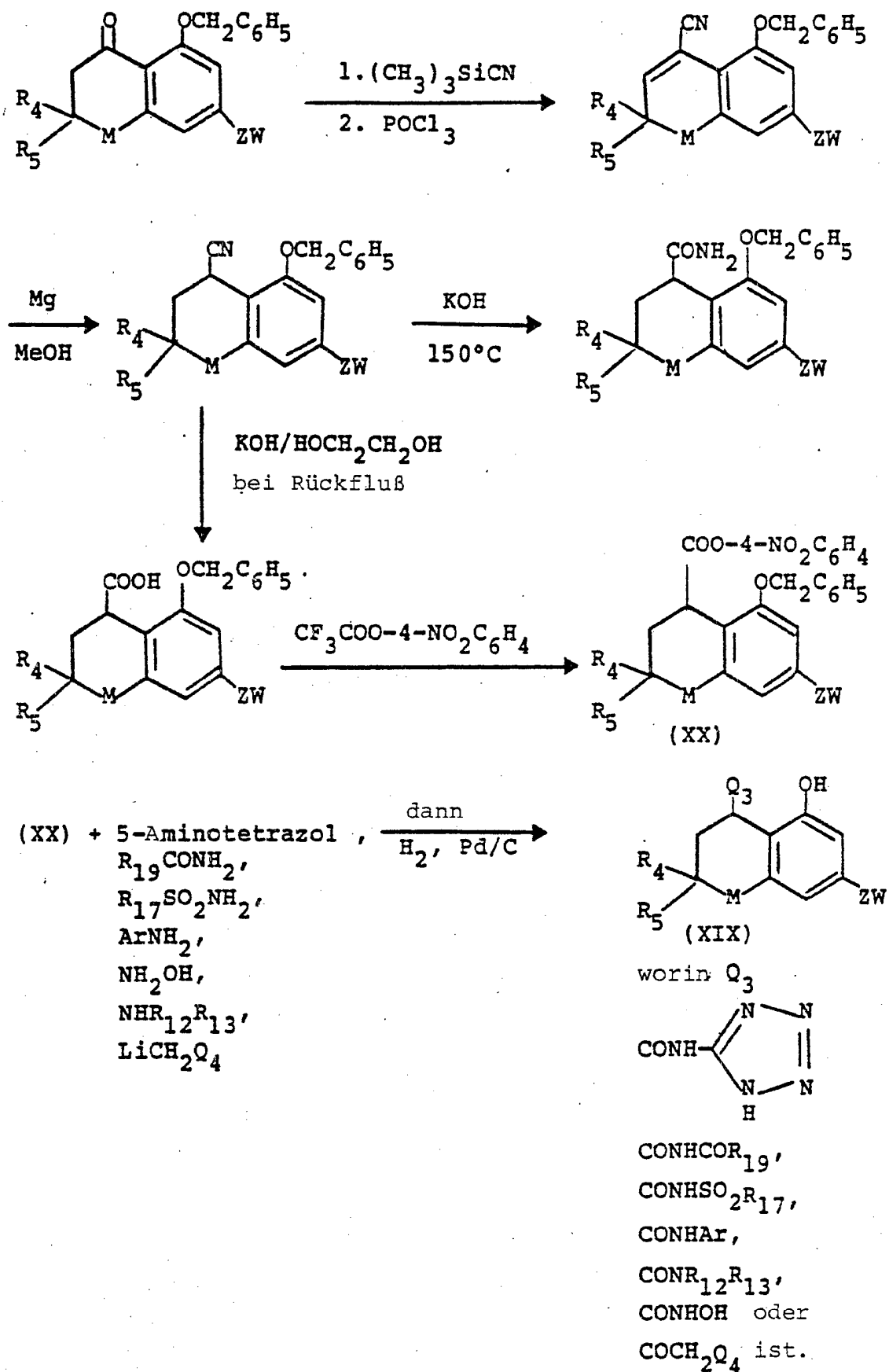
Die Spiro-Imide der Formel (XIX), worin  $Q_3$



ist, werden durch Umsetzen des entsprechenden Esters (XIX,  $Q_3 = COOR_7$ ) mit z.B. Ethyllithioacetat bei  $-70^{\circ}C$ , Hydrolyse des anfallenden Diesters, Cyclisieren zum Spiro-Anhydrid und Erwärmen mit Ammoniak oder Harnstoff auf 100 bis  $250^{\circ}C$  zur Bildung des gewünschten Imids hergestellt.



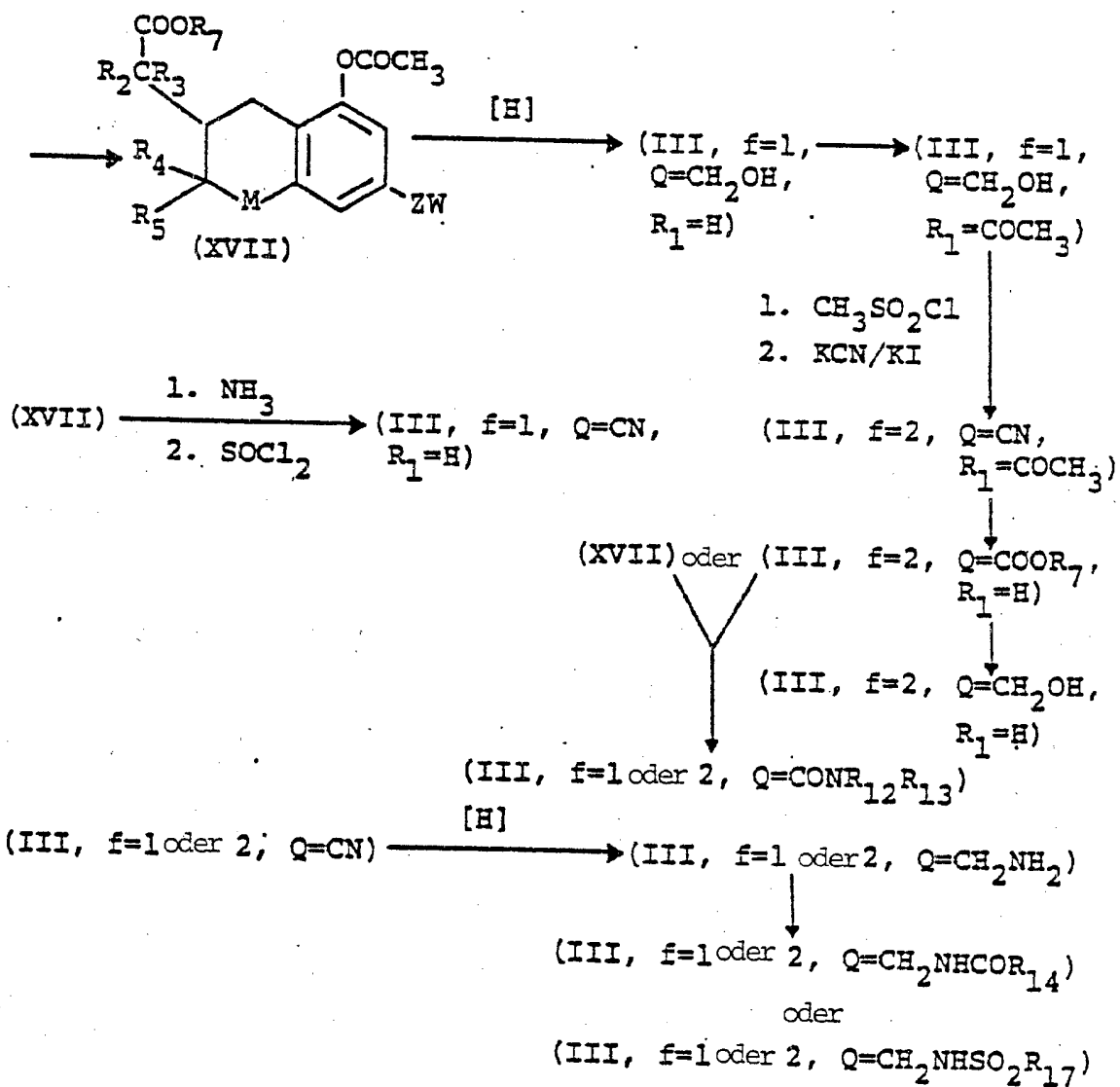
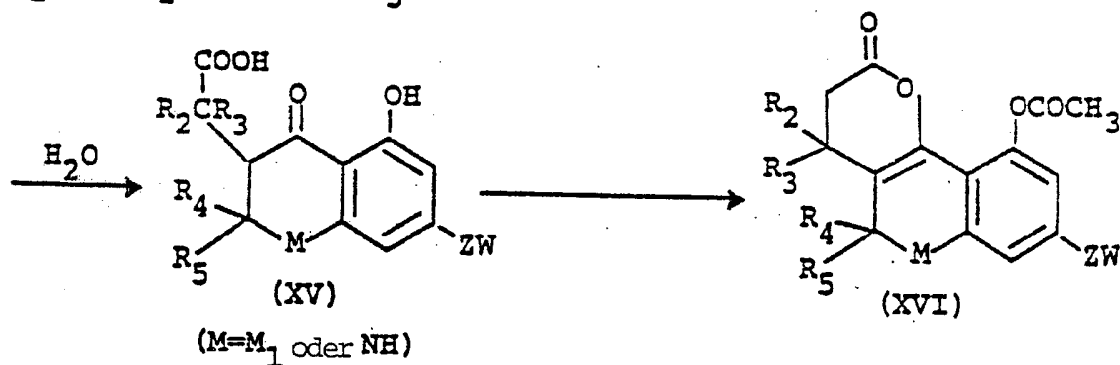
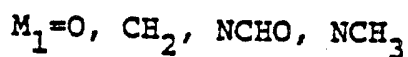
Die 4-Amido- und 4-Imido-Verbindungen der Formel (XIX) werden z.B. nach folgendem Reaktionsschema erhalten:



Das Reaktionsschema C erläutert z.B. Methoden, die angewandt werden, um die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (III) herzustellen, für die  $f$  1 oder 2 ist. Die erforderlichen 3-Hydroxymethylen-2,2- $R_4R_5$ -4-keto-5-hydroxy-7-ZW-substituierten Ausgangsverbindungen der Formel (VA), worin  $M_1$  z.B. O,  $CH_2$ , NCHO oder  $NCH_3$  ist und  $R_4$ ,  $R_5$ , Z und W wie oben definiert sind, sowie deren Derivate, bei denen die phenolische Hydroxylgruppe geschützt ist, werden nach den US-PS'en 4 143 139 ( $M_1 = O$ ), 4 188 495 ( $M_1 = CH_2$ ), 4 228 169 ( $M_1 = NCHO$  oder  $NCH_3$ ) und 4 260 764 ( $M_1 = NCHO$  oder  $NCH_3$ ) zur Verfügung gestellt, deren Offenbarungsgehalte, wie zuvor festgestellt, durch diese Bezugnahme in die vorliegende Anmeldung aufgenommen werden.

Die Ausgangsverbindung der Formel (VA) wird zunächst mit wenigstens einer äquimolaren Menge Acrylat der Formel  $R_2R_3C=CHCO_2R_7$ , worin  $R_2$  und  $R_3$  wie zuvor definiert sind und  $R_7$  Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl ist, zu Zwischenstufen-Ketoestern der Formel (VIII) umgesetzt. Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart einer Base, z.B. eines Alkalimetallhydroxids oder -alkoxids, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriummethylat oder Kaliummethylat; oder einer tertiären organischen Base, wie Triethylamin, zwecks Michael-Addition und Decarboxylierung. Die Umsetzung kann in Gegenwart oder Abwesenheit von Lösungsmittel und bei einer Temperatur von etwa 0 bis 50°C durchgeführt werden. Bei einer typischen Umsetzung werden das Ausgangsmaterial der Formel (VA) und ein molarer Überschuß, z.B. ein 2 bis 6-molarer Überschuß des obigen Acrylats in Gegenwart von etwa 1 bis 10 Mol Triethylamin als Base zusammengebracht. Unter diesen Bedingungen ist die Umsetzung in einigen wenigen Tagen beendet und das Produkt wird dann nach Standardtechniken isoliert und gereinigt.

Für Verbindungen der Formel (III),  $f = 1$  und  $f = 2$ :



Die Keto-Ester-Zwischenstufe (VIII) wird dann zur entsprechenden Ketosäure (XV) hydrolysiert. Die Hydrolyse wird bequem z.B. mit einem Alkalimetallhydroxid, wie Natriumhydroxid, bei einer Temperatur von etwa 0 bis 60°C, typischerweise bei Raumtemperatur, durchgeführt. Wenn der Ausgangs-Ester (VIII) ein solcher ist, bei dem  $M_1$  NCHO ist, kann die Hydrolyse durchgeführt werden, um entweder die entsprechende Säure (XV), worin M NCHO ist, oder die freie Base, worin M NH ist, durch geeignete Wahl der Hydrolysebedingungen herzustellen. Beispielsweise liefert die Hydrolyse bei tiefer Temperatur im obigen Bereich, z.B. etwa 15°C, die Verbindung (XV), worin M NCHO ist. Anwendung höherer Temperaturen begünstigt die Hydrolyse der N-Formylgruppe sowie der Estergruppe, um die freie Base der Formel (XV) zu liefern.

Die Ketosäure (XV) wird dann zum enolischen Lacton (XVI) cyclisiert. Dieser Schritt erfolgt unter dehydratisierenden Bedingungen und unter Einsatz von beispielsweise Natriumacetat und Essigsäureanhydrid. Bei einer solchen typischen Reaktion werden die Ketosäure (XV) und eine äquimolare Menge Natriumacetat mit 2 bis 200fachem molarem Überschuß an Essigsäureanhydrid zusammengebracht und das Gemisch auf etwa 100°C in Gegenwart eines Inertgases, wie Argon oder Stickstoff, von 8 h bis zu einigen wenigen Tagen erhitzt, worauf das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt wird.

Katalytische Hydrierung der oben erhaltenen Enol-Lactone (XVI) unter Bedingungen, die Hydrogenolyse des benzyllischen Sauerstoffs in 4-Stellung bewirken, erfolgt unter Verwendung der gleichen Katalysatoren und Anwendung der gleichen Bedingungen, wie zuvor für die Hydrogenolyse von Verbindungen der Formel (VI) zu den Carbonsäuren der Formel (XVII), worin  $R_7$  Wasserstoff ist, beschrieben. Die entsprechenden Ester, worin  $R_7$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder Benzyl ist, werden dann, wenn gewünscht, nach Veresterungs-Standardmethoden hergestellt.

Die Verbindungen der Formel (XVII) sind aktive ZNS-Mittel gemäß der Erfindung und auch als Zwischenstufen für weitere erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (III) brauchbar, wie im Reaktionsschema C gezeigt. Z.B. werden sie, beispielsweise durch Metallhydride, zu Verbindungen der Formel (III,  $f = 1$ ,  $Q = CH_2OH$ ,  $R_1 = H$ ) unter Anwendung der gleichen Reagentien und Bedingungen, wie oben für die Reduktion von Verbindungen der Formeln (IX) oder (X) zu den Verbindungen der Formel (II,  $f = 1$ ,  $Q = CH_2OH$ ,  $R_1 = H$ ) beschrieben, reduziert.

Zusammenbringen der Ester der Formel (XVII) oder eines aktivierten Derivats der Säuren von (XVII), worin  $R_7$  Wasserstoff ist, mit einer äquimolaren Menge wasserfreien Ammoniaks liefert das entsprechende primäre Amid der Formel (III,  $f = 1$ ,  $Q = CONH_2$ ,  $R_1 = H$ ). Weitere Umsetzung dieses Amids mit Thionylchlorid bei Rückflußtemperatur liefert das entsprechende Nitril der Formel (III,  $f = 1$ ,  $Q = CN$ ,  $R_1 = H$ ).

Bei einer typischen Umsetzung zur Herstellung der obigen primären Amide wird der Ester der Formel (XVII) in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Methanol, Ethanol, Isopropanol oder Aceton, mit einem molaren Überschuß wasserfreien Ammoniaks bei oder etwa bei Raumtemperatur behandelt. Das Gemisch wird dann auf eine Temperatur bis zur Rückflußtemperatur des Lösungsmittels erwärmt, wobei für mehrere Stunden weiter Ammoniak eingeleitet wird. Das Gemisch kann dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen, die flüchtigen Anteile werden abgedampft und der Rückstand, wenn gewünscht, z.B. durch Säulenchromatographie gereinigt.

Das so erhaltene Amid wird mit Thionylchlorid zusammengebracht, typischerweise wird eine Lösungsmittelmenge des letzteren Reagens eingesetzt, und das Gemisch auf Rückfluß, typischerweise über Nacht, erwärmt. Das Produkt wird nach auf dem Fachgebiet bekannten Standardmethoden isoliert, z.B. wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen, mit einer starken Base, z.B. Natriumhydroxid, alkalisch gemacht und mit einem mit Wasser nicht

mischbaren Lösungsmittel, z.B. Ethylether, Chloroform oder Methylenchlorid, extrahiert. Das Nitril der Formel (III,  $f = 1$ ,  $Q = \text{CN}$ ,  $R_1 = \text{H}$ ) wird durch Abdampfen des Lösungsmittels isoliert und, wenn gewünscht, durch Säulenchromatographie oder Umkristallisieren gereinigt.

Die 5-Acetoxy-Alkohole der Formel (III,  $f = 1$ ,  $Q = \text{CH}_2\text{OH}$ ,  $R_1 = \text{COCH}_3$ ) und deren Gegenstücke der Formel (II) werden durch selektive Acylierung der entsprechenden Dihydroxy-Verbindungen, worin  $R_1 = \text{H}$ , erhalten. Bei einer solchen bevorzugten Methode zur selektiven Acylierung wird die Dihydroxy-Verbindung mit äquimolaren Mengen eines tertiären Alkylamids, z.B. Triethylamin, und eines Dialkylaminopyridins, z.B. 4-Dimethylaminopyridin, in Gegenwart eines reaktionsinerten organischen Lösungsmittels gemischt. Eine äquimolare Menge Essigsäureanhydrid wird bei einer Temperatur unter Raumtemperatur, vorzugsweise bei  $-10$  bis  $20^\circ\text{C}$  und insbesondere bei  $0$  bis  $10^\circ\text{C}$ , zugesetzt. Das Gemisch wird bei einer solchen Temperatur typischerweise für 1 bis 4 h gehalten, kann sich dann auf Raumtemperatur erwärmen, und das Produkt wird isoliert, z.B. durch Extraktion und Einengen des Extrakts, um ein Rohprodukt zu erhalten, das säulenchromatographisch gereinigt wird. Bevorzugte reaktionsinerte Lösungsmittel für diese Umsetzung umfassen Methylenchlorid, Chloroform und Ethylether.

Die homologen Nitrile der Formel (III,  $f = 2$ ,  $Q = \text{CN}$ ,  $R_1 = \text{COCH}_3$ ) werden aus den Dihydroxyverbindungen der Formel (III,  $Q = \text{CH}_2\text{OH}$ ,  $R_1 = \text{H}$ ) durch Acetylieren, wie oben beschrieben, zu der entsprechenden Monoacetylverbindung, worin  $R_1 = \text{COCH}_3$ , erhalten. Letztere Verbindung wird dann in den entsprechenden Alkylsulfonyl- oder Arylsulfonylester umgewandelt, und dieses Produkt weiter mit einem Alkalimetallcyanid, wie Kaliumcyanid, umgesetzt, nach Methoden und unter Bedingungen, wie zuvor für die Umwandlung von Verbindungen der Formel (II,  $Q = \text{CH}_2\text{OH}$ ,  $f = 0$ ,  $R_1 = \text{COCH}_3$ ) in die entsprechenden Nitrile, worin  $f = 1$ , beschrieben.

Hydrolyse des Acetoxynitrils (III,  $Q = \text{CN}$ ,  $f = 2$ ,  $R_1 = \text{COCH}_3$ ) mit einer schwachen Base, z.B. wässrigem Natriumcarbonat, liefert das entsprechende Hydroxynitril, worin  $R_1 = \text{H}$ .

Hydrolyse der Nitrile (III,  $f = 2$ ,  $Q = \text{CN}$ ,  $R_1 = \text{H}$  oder  $\text{COCH}_3$ ) mit einer starken Base, z.B. Natriumhydroxid, liefert die entsprechenden Carbonsäuren der Formel (III,  $f = 2$ ,  $Q = \text{COOH}$ ,  $R_1 = \text{H}$ ). Verestern der letzteren Verbindungen mit einem Alkohol der Formel  $R_7\text{OH}$  nach oben für die entsprechenden Verbindungen der Formel (II) beschriebenen Methoden liefert die Ester (III,  $f = 2$ ,  $Q = \text{COOR}_7$ ,  $R_1 = \text{H}$ ), worin  $R_7$   $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl oder Benzyl ist.

Unter Anwendung von zuvor für die entsprechenden erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (II) beschriebenen Methoden werden die übrigen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (II) erhalten, worin  $f = 1$  oder  $2$  und  $Q = \text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ ,  $\text{CH}_2\text{-NH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{NHCOR}_{14}$  und  $\text{CH}_2\text{NHSO}_2\text{R}_{17}$ , wie im obigen Reaktionsschema C ausgeführt.

Verbindungen der Formel (I), worin  $-\text{Z-W}-(\text{Alk}_1)_m-\text{X}-(\text{Alk}_2)_n-\text{W}$  und  $\text{X} = \text{-SO-}$  oder  $\text{-SO}_2\text{-}$  ist, werden durch Oxidation der entsprechenden Verbindungen, worin  $\text{X} = \text{-S-}$  ist, erhalten. Wasserstoffperoxid ist ein bequemes Mittel zur Oxidation der Thioether zu Sulfoxiden. Oxidation der Thioether zu entsprechenden Sulfonen erfolgt bequem mit Hilfe einer Persäure, wie Perbenzoe-, Perphthal- oder m-Chlorperbenzoesäure. Diese letztere Persäure ist besonders brauchbar, da das Nebenprodukt m-Chlorbenzoesäure leicht entfernbar ist.

Die Gruppe  $R_6$  kann, wenn sie nicht bereits in Verbindungen der Formel (I), worin  $\text{M NR}_6$  ist, bereits vorhanden ist, in die Verbindungen durch Umsetzen der freien Base ( $R_6 = \text{H}$ ) mit dem geeigneten  $\text{Cl-R}_6\text{-}$  oder  $\text{Br-R}_6\text{-}$ Reagens nach bekannten Arbeitsweisen eingeführt werden. Natürlich ist es für solche Verbindungen, worin  $Q$  eine Hydroxylgruppe oder eine primäre oder sekundäre Aminogruppe enthält, häufig bevorzugt, die Gruppe  $R_6$  vor der Bildung der Hydroxyl- oder Aminogruppe in  $Q$  einzuführen.

Esterverbindungen der Formel (I), worin  $R_1$  Benzoyl, Alkanoyl oder  $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$  ist, werden leicht durch Umsetzen von Verbindungen der Formel (I), worin  $R_1$  Wasserstoff ist, mit Benzoesäure, der geeigneten Alkansäure oder einer Säure der Formel  $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$  in Gegenwart eines Kondensationsmittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid, hergestellt. Alternativ können sie durch Umsetzen der Verbindung der Formel (I,  $R_1 = \text{H}$ ) mit dem geeigneten Säurechlorid oder -anhydrid, z.B. Benzoylchlorid, Acetylchlorid oder Essigsäureanhydrid, in Gegenwart einer Base wie Pyridin, hergestellt werden.

Die Gegenwart einer basischen Gruppe im Esterrest ( $\text{OR}_1$ ) in den erfindungsgemäßen Verbindungen erlaubt die Bildung von Säureadditionssalzen mit der basischen Gruppe. Wenn die hier beschriebenen basischen Ester über Kondensation des geeigneten Aminosäure-Hydrochlorids (oder eines anderen Säureadditionssalzes) mit der geeigneten Verbindung der Formel (I) in Gegenwart eines Kondensationsmittels hergestellt werden, entsteht das Hydrochlorid des basischen Esters. Sorgfältiges Neutralisieren liefert die freie Base. Diese kann dann nach bekannten Arbeitsweisen in andere Säureadditionssalze umgewandelt werden.

Säureadditionssalze können natürlich, wie der Fachmann erkennen wird, mit dem Stickstoff der Chinolinverbindungen der Formel (I), worin  $M \text{ NR}_6$  ist, entstehen. Solche Salze werden nach Standardarbeitsweisen hergestellt. Die basischen Esterderivate dieser Chinolinverbindungen können natürlich Mono- oder Disäureadditionssalze aufgrund ihrer zweibasigen Funktionalität bilden.

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



## Tests unter Anwendung thermisch schädigender Stimuli

### a) Heizplatten-Analgesietest bei der Maus

Die angewandte Methode ist nach Woolfe und MacDonald, J. Pharm. Exp. Ther., 80, 300-307 (1944) modifiziert. Ein gesteuerter Wärmereiz wird auf die Pfoten von Mäusen auf einer 3,2 mm (1/8") dicken Aluminiumplatte ausgeübt. Eine 250 W-Reflektor-IR-Heizlampe wird unter den Boden der Aluminiumplatte gebracht. Ein mit Thermistoren auf der Plattenoberfläche verbundener Wärmeregler programmiert die Heizlampe so, daß eine konstante Temperatur von 57°C gehalten wird. Jede Maus wird in einen Glaszylinder von 16,5 cm (6,5") Durchmesser, der auf der Heizplatte ruht, hinabgelassen, und die Zeitnahme beginnt, wenn die Pfoten des Tieres die Platte berührt. 0,5 und 2 h nach der Behandlung mit der Testverbindung wird die Maus auf die ersten "Zuck"-Bewegungen einer oder beider Hinterpfoten oder bis 10 s ohne solche Bewegungen verstrichen sind, beobachtet. Morphin hat einen MPE<sub>50</sub>-Wert von 4 - 5,6 mg/kg (s.c.).

### b) Schwanzzucken-Analgesietest bei der Maus

Das Testen des Schwanzzuckens bei Mäusen wird nach D'Amour und Schmith, J. Pharmacol. Exp. Ther., 72, 74-79 (1941) modifiziert, wobei gesteuerte, sehr hohe Wärme auf den Schwanz zur Einwirkung gebracht wird. Jede Maus wird in einen eng sitzenden Metallzylinder gebracht, wobei der Schwanz aus einem Ende herausragt. Dieser Zylinder ist so angeordnet, daß der Schwanz flach über einer versteckt liegenden Wärmelampe liegt. Zu Beginn des Tests wird eine Aluminiumplatte über der Lampe weggezogen, was den Lichtstrahl durch den Schlitz treten und sich auf das Schwanzende fokussieren läßt. Zugleich wird ein Zeitnehmer in Gang gesetzt. Die Latenzzeit bis zu einem plötzlichen Schwanzzucken wird festgestellt. Unbehandelte Mäuse reagieren gewöhnlich innerhalb 3 bis 4 s nach Bestrahlen mit der Lampe. Der Endpunkt ist aus Schutzgründen 10 s. Jede Maus wird nach 0,5 und 2 h seit Behandlung mit Morphin und der Testverbindung getestet. Morphin hat

einen MPE<sub>50</sub>-Wert von 3,2 - 5,6 mg/kg (s.c.).

c) Schwanzeintauchen

Die Methode ist eine Abwandlung der von Benbasset et al., Arch. int. Pharmacodyn. 122, 434 (1959) entwickelten Behältermethode. Männliche Albinomäuse (19-21 g) des Stammes Charles River CD-1 werden gewogen und zur Identifizierung markiert. 5 Tiere werden normalerweise in jeder Wirkstoffbehandlungsgruppe verwendet, wobei jedes Tier als seine eigene Kontrolle dient. Für allgemeine Auswahlzwecke werden neue Testmittel zuerst in einer Dosis von 56 mg/kg intraperitoneal oder subkutan verabreicht, abgegeben in einem Volumen von 10 ml/kg. Nach vorheriger Wirkstoffbehandlung und 0,5 und 2 h nach einem Wirkstoff wird jedes Tier in den Zylinder gebracht. Jeder Zylinder ist mit Löchern versehen, um angemessene Ventilation zuzulassen, und mit einem runden Nylonstopfen verschlossen, durch den der Schwanz des Tieres ragt. Der Zylinder wird aufrecht gehalten und der Schwanz vollständig in ein Wasserbad konstanter Temperatur (56°C) getaucht. Der Endpunkt für jeden Versuch ist ein kräftiges Rucken oder Zucken des Schwanzes, gekoppelt mit einer motorischen Reaktion. In manchen Fällen kann der Endpunkt weniger heftig nach einem Wirkstoff sein. Um unangemessene Gewebeschädigung zu vermeiden, wird der Versuch beendet und der Schwanz innerhalb 10 s aus dem Wasserbad genommen. Die Latenzzeit der Reaktion wird in Sekunden bis zu den nächsten 0,5 s aufgezeichnet. Eine Trägerkontrolle und ein Standard bekannter Stärke werden gleichzeitig mit den Auswahlkandidaten getestet. Wenn die Aktivität eines Testmittels nicht auf die Grundlinienwerte nach dem 2 h-Testpunkt zurückgekehrt ist, werden die Latenzzeiten der Reaktion nach 4 und 6 h bestimmt. Eine abschließende Messung erfolgt nach 24 h, wenn die Aktivität noch am Ende des Testtages beobachtet wird.

### Test unter Verwendung chemisch schädigender Stimuli

#### Unterdrückung des durch das Reizmittel Phenylbenzochinon induzierten Sich-Windens

Gruppen von 5 Carworth Farms CF-1-Mäusen werden subkutan oder oral mit Salzlösung, Morphin, Codein oder der Testverbindung vorbehandelt. 20 min (bei subkutaner Behandlung) oder 50 min (bei oraler Behandlung) später wird jede Gruppe mit einer intraperitonealen Injektion von Phenylbenzochinon, einem Reizmittel, das bekanntlich auch Kontraktionen hervorruft, behandelt. Die Mäuse werden 5 min auf das Vorliegen oder Fehlen des Sich-Windens, beginnend 5 min nach der Injektion des Reizmittels, beobachtet.  $MPE_{50}$ -Werte der Wirkstoff-Vorbehandlungen für die Hemmung des Sich-Windens werden festgestellt.

### Tests unter Anwendung von durch Druck schädigenden Stimuli

#### Wirkung auf das Haffner-Schwanzkneifen

Eine Abwandlung der Arbeitsweise von Haffner, experimentelle Prüfung schmerzstillender Mittel, Deutsche Med. Wschr. 55, 731-732 (1929) wird herangezogen, um die Wirkungen der Testverbindung auf aggressive Angriffsreaktionen zu ermitteln, ausgelöst durch einen Druckreiz auf den Schwanz. Männliche Albino-Ratten (50 - 60 g) des Stammes Charles River (Sprague-Dawley) CD werden verwendet. Vor der Wirkstoffbehandlung und wiederum nach 0,5, 1, 2 und 3 h seit Behandlung wird eine Johns Hopkins "Bulldog"-Klammer von 6,35 cm (2,5") um die Schwanzwurzel der Ratte geklammert. Der Endpunkt eines jeden Versuchs ist deutlicher Angriff und Beißverhalten gegen den offensiven Reiz, wobei die Latenzzeit bis zum Angriff in Sekunden erfaßt wird. Die Klammer wird nach 30 s entfernt, wenn kein Angriff erfolgt ist, und die Latenzzeit der Reaktion wird als 30 s erfaßt. Morphin ist aktiv zu 17,8 mg/kg (i.p.).

## Tests unter Anwendung elektrisch-schädigender Stimuli

### Test auf Zusammenzucken und Springen

Eine Abwandlung der Zusammenzuck-Spring-Arbeitsweise von Tenen, Psychopharmacologia, 12, 278-285 (1968) wird zur Bestimmung von Schmerzschwellen herangezogen. Männliche Albinoratten (175 - 200 g) des Stammes Charles River (Sprague-Dawley) CD werden verwendet. Bevor sie den Wirkstoff erhält, werden die Pfoten einer jeden Ratte in eine 20%ige Glycerin/Salz-Lösung getaucht. Die Tiere werden dann in eine Kammer gesetzt und erhalten eine Reihe von 1 s-Schocks auf die Pfoten, die in 30 s-Abständen mit zunehmender Intensität erteilt werden. Diese Intensitäten sind 0,26, 0,39, 0,52, 0,78, 1,05, 1,31, 1,58, 1,86, 2,13, 2,42, 2,72 und 3,04 mA. Das Verhalten eines jeden Tieres wird auf das Auftreten von (a) Zusammenzucken, (b) Quietschen und (c) Springen oder rasche Vorwärtsbewegung bei Beginn des Schocks bewertet. Einzelne aufsteigende Serien von Schockintensitäten werden jeder Ratte unmittelbar vor und nach 0,5, 2, 4 und 24 h seit Wirkstoffbehandlung präsentiert.

Ergebnisse der obigen Tests werden als Prozent maximal möglicher Wirkung (% MMW) aufgezeichnet. Die Prozent MMW einer jeden Gruppe werden statistisch verglichen mit den Prozent MMW der Standard- und der Vorwirkstoff-Kontrollwerte. Die % MMW werden wie folgt berechnet:

$$\% \text{ MMW} = \frac{\text{Testzeit} - \text{Kontrollzeit}}{\text{Abschlußzeit} - \text{Kontrollzeit}} \times 100$$

Wie oben erwähnt, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen besonders brauchbar als Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit in Säugetieren. Sie sind besonders brauchbar zum Verhindern von Erbrechen und Übelkeit, induziert durch antineoplastische Mittel.

Die antiemetischen Eigenschaften der Verbindungen der Formel (I) werden in nicht-anästhesierten, uneingeschränkten Katzen

nach der in Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med. 160, 437-440 (1979) beschriebenen Arbeitsweise bestimmt.

#### Antagonismus von PGE<sub>2</sub> (Prostaglandin E<sub>2</sub>)-Diarrhoe bei Mäusen

Die Antidiarrhoe-Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wird nach einer Abwandlung der Methode von Dajani et al., European Jour. Pharmacol. 34, 105-113 (1975) bestimmt. Diese Methode ruft zuverlässig Diarrhoe in sonst unbehandelten Mäusen innerhalb 15 min hervor. Vorbehandelte Tiere, bei denen keine Diarrhoe auftritt, werden als durch das Testmittel geschützt angesehen. Die verstopfenden Wirkungen von Testmitteln werden als eine "Alles oder Nichts"-Reaktion gemessen, wobei Diarrhoe definiert ist als wässriger, ungeformter Kot, sehr verschieden von normalem Kotmaterial, der aus gut geformten Kugeln, fest und relativ trocken, besteht.

Männliche Albino-Mäuse des Charles River CD-1-Stamms werden verwendet. Sie werden in Gruppenkäfigen gehalten und innerhalb einer Woche nach Ankunft getestet. Der Gewichtsbereich der Tiere beim Test liegt zwischen 20 und 25 g. Pelletiertes Rattenfutter steht beliebig zur Verfügung bis 18 h vor dem Test, dann wird das Futter entzogen.

Tiere werden gewogen und zur Identifizierung markiert. 5 Tiere werden normalerweise in jeder Wirkstoffbehandlungsgruppe verwendet. Mäuse mit einem Gewicht von 20 bis 25 g werden in Gruppenkäfigen untergebracht und über Nacht vor dem Test nüchtern gehalten. Wasser steht nach Belieben zur Verfügung. Tiere werden mit PGE<sub>2</sub> (0,32 mg/kg i.p. in 5% EtOH) 1 h nach Wirkstoffbehandlung versehen und unmittelbar darauf einzeln in durchsichtige Acrylkästen von 15 x 15 x 18 cm gesetzt. Eine verworfene Pappscheibe am Boden des Kastens wird auf Diarrhoe nach 15 min auf der Grundlage alles oder nichts geprüft. Eine Behandlungsgruppe mit Träger plus PGE<sub>2</sub> und eine Behandlungsgruppe mit Träger dienen als Kontrollen beim täglichen Test.

Die Daten werden anhand gewichteter linearer Regression der Köderwirksamkeit gegen den Logarithmus der Dosis unter Anwendung der Arbeitsweise maximaler Wahrscheinlichkeit analysiert. Ein Computer-Programm druckt Ergebnisse in einer Analyse des Formats der linearen Regression, einschließlich Freiheitsgrade, Summe der Quadrate, mittlere Quadrate und kritische Werte von  $F_{05}$  und  $X^2$ . Wenn die Regression signifikant ist, werden  $ED_{30}$ ,  $ED_{50}$ ,  $ED_{70}$  und  $ED_{90}$  und dann die 95% Vertrauensgrenze berechnet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind aktive Analgetika, Anti-diarrhoe-Mittel, Antiemetika oder Mittel gegen Übelkeit bei oraler und parenteraler Verabreichung und werden für diese Anwendungen bequem in Mittelform verabreicht. Solche Mittel umfassen einen pharmazeutischen Träger, ausgewählt auf der Basis des gewählten Verabreichungsweges und gemäß pharmazeutischer Standardpraxis. Beispielsweise können sie in Form von Tabletten, Pillen, Pulvern oder Granulaten mit solchen Exzipientien, wie Stärke, Milchzucker, bestimmten Tonarten usw. verabreicht werden. Sie können in Kapseln, im Gemisch mit den gleichen oder gleichwertigen Exzipientien verabreicht werden. Sie können auch in Form oraler Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupen und Elixieren verabreicht werden, die aromatisierende und färbende Mittel enthalten können. Für orale Verabreichung der erfindungsgemäßen therapeutischen Mittel eignen sich Tabletten oder Kapseln mit etwa 0,01 bis etwa 100 mg für die meisten Anwendungszwecke.

Suspensionen und Lösungen dieser Wirkstoffe, insbesondere solche, bei denen  $R_1$  Hydroxy ist, werden im allgemeinen unmittelbar vor der Verwendung hergestellt, um Stabilitätsprobleme des Wirkstoffs (z.B. Oxidation) oder von Suspensionen oder der Lösung des Wirkstoffs (z.B. Ausfallen) bei Lagerung zu vermeiden. Dafür geeignete Zusammenstellungen sind im allgemeinen trockene, feste Zusammenstellungen, die für Injektionsverabreichung rekonstituiert werden.

Der Arzt wird die Dosierung bestimmen, die für einen Einzelpatienten die geeignetste ist, und diese wird mit dem Alter, dem Gewicht und der Reaktion des speziellen Patienten und dem Verabreichungswege variieren. Im allgemeinen jedoch kann die anfängliche analgetische Dosierung sowie die Anfangsdosis für Verhinderung oder Behandlung von Übelkeit bei Erwachsenen im Bereich von 0,01 bis 500 mg pro Tag in einer einzelnen oder unterteilten Dosen sein. In vielen Fällen ist es nicht nötig, über 100 mg täglich hinauszugehen. Der günstige orale Dosierungsbereich geht von etwa 0,01 bis etwa 300 mg/Tag; der bevorzugte Bereich geht von etwa 0,10 bis etwa 50 mg/Tag. Die günstige parenterale Dosis ist etwa 0,01 bis etwa 100 mg/Tag; der bevorzugte Bereich etwa 0,01 bis etwa 20 mg/Tag.

#### Beispiel 1

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

Ein 1 l-Dreihalskolben mit mechanischem Rührer, Thermometer und Etherkühler wurde mit trockenem Stickstoff gespült, und 8,5 g (36 mMol) 1,3-Dihydroxy-5-(2,2-dimethylheptyl)benzol und 4,6 g (46,0 mMol) 3,3-Dimethylacrylsäure wurden eingebracht. Das Gemisch wurde kräftig unter Erwärmen auf 135°C gerührt. Das Thermometer wurde durch einen Zugabetrichter mit Kühler ersetzt, und 11,3 ml (107,4 mMol) Bortrifluorid-Etherat wurden rasch über den Zugabetrichter zugegeben. Es wurde weitere 10 min erwärmt, das Gemisch konnte sich auf Raumtemperatur abkühlen und wurde weitere 10 min gerührt. Dazu wurden 10 ml kaltes Wasser, dann 40 ml 6 n Natronlauge gegeben und das anfallende Gemisch 5 min auf 80°C erwärmt. Die Wärme wurde weggenommen, das Gemisch mit 5 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert und auf 30°C gekühlt, dann wurden 200 ml Ethylether zugesetzt. Nach 5 min Rühren wurden die Schichten getrennt und die wässrige Phase mit 2 x 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherschichten wurden nacheinander mit 2 x 80 ml Wasser, einmal 100 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung, 3 x 50 ml 1 n Natronlauge, 1 x 100

ml Salzlösung und 1 x 100 ml Wasser gewaschen, dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Der Ether wurde im Vakuum abgezogen, um 11,8 g zurückbleibendes Öl ausreichender Reinheit zur Verwendung in der nächsten Stufe zu liefern.

Alternativ wurde das Rohprodukt an einer Kieselgelsäule unter Elution mit Ether und Hexan chromatographiert. Fraktionen wurden Kieselgel-dünnschichtchromatographisch überwacht, wobei mit 9:1 Hexan/Ether (Volumina) eluiert wurde ( $R_f$  0,41), um 8,9 g (77,7%) des gewünschten Produkts zu liefern,  $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\text{ppm}$  ( $\delta$ ): 0,80-0,81 (m, 3H), 1,0-1,7 (m, 22H), 2,7 (s, 2H), 6,3-6,7 (m, 2H), 11,6 (s, 1, verschwand nach Zugabe von  $\text{D}_2\text{O}$ ); IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3400(OH), 2899(CH), 1639(C=O); MS (m/e):  $\text{M}^+$  318.

Analyse für:  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_3$ :

berechnet: C 75,43, H 9,50

gefunden : C 75,40, H 9,54

#### Beispiel 1A

#### dl-5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on

Ein Gemisch von 5-Phenyl-2-pentanol (16,4 g, 100 mmol), Triethylamin (28 ml, 200 mmol) und trockenem Tetrahydrofuran (80 ml) unter einer Stickstoffatmosphäre wird in einem Eis/Wasserbad gekühlt. Methansulfonylchlorid (8,5 ml, 110 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) wird mit solcher Geschwindigkeit zuge- tropft, daß die Temperatur im wesentlichen konstant bleibt. Das Gemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird dann filtriert, um Triethylamin-Hydrochlorid zu entfernen. Der Filterkuchen wird mit trockenem Tetrahydrofuran gewaschen und die vereinigten Wasch- und Filtratflüssigkeiten unter vermindertem Druck zum Produkt, einem Öl, eingengt. Das Öl wird in Chloroform (100 ml) gelöst und die Lösung mit Wasser (2 x 100 ml) und dann mit gesättigter Salzlösung (1 x 20 ml) gewaschen. Ab-



dampfen des Lösungsmittels liefert 21,7 g (89,7 %) Ausbeute an 5-Phenyl-2-pentanolmesylat, das in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

Ein Gemisch von 2,2-Dimethyl-5,7-dihydroxy-4-chromanon (2,08 g, 10 mMol), Kaliumcarbonat (2,76 g, 20 mMol), N,N-Dimethylformamid (10 ml) und 5-Phenyl-2-pentanol-mesylat (2,64 g, 11 mMol) unter einer Stickstoffatmosphäre wird in einem Ölbad 1,75 h auf 80 - 82 °C erwärmt. Das Gemisch wird auf Raumtemperatur gekühlt und dann in Eis/Wasser (100 ml) gegossen. Die wässrige Lösung wird mit Ethylacetat (2 x 25 ml) extrahiert und die vereinigten Extrakte nacheinander mit Wasser (3 x 25 ml) und gesättigter Salzlösung (1 x 25 ml) gewaschen. Der Extrakt wird dann (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet, mit Aktivkohle entfärbt und zu dem Produkt, einem Öl, eingeengt, das nach Animpfen mit Reinprodukt kristallisiert; Schmp. 83-84°C. Die Ausbeute ist quantitativ.

#### Beispiel 2

##### dl-5-Benzyl-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on

In einen Kolben mit 3,52 g (45 mMol) Kaliumhydrid, 50%ige Ölsuspension, fünfmal mit Pentan zum Entfernen des Öls durch Dekantieren gewaschen, wurden 50 ml N,N-Dimethylformamid (DMF) gegeben, das durch Rühren über Nacht mit Calciumhydrid und Destillation gereinigt worden war. Das Gemisch wurde gerührt und auf 0°C gekühlt, 11,8 g (36 mMol) rohes 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on in 100 ml gereinigtem DMF wurde mit solcher Geschwindigkeit zugetropft, daß die Temperatur des Reaktionsgemischs nicht über 6°C hinausging (etwa 20 min). Das Gemisch konnte sich dann auf Raumtemperatur erwärmen und wurde eine Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 3°C gekühlt, eine Lösung von 4,4 ml (37 mMol) Benzylbromid in 50 ml DMF wurde über 10 min zugetropft, wobei das Gemisch unter 8°C gehalten wurde. Das Gemisch konnte sich auf Raum-

temperatur erwärmen und wurde 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch langsames Zutropfen von 10 ml Wasser abgeschreckt, mit 500 ml Ethylether verdünnt, mit 1 x 150 ml Wasser, 3x150 ml 0,1 n Salzsäure, 1 x 100 ml Wasser, 1 x 150 ml gesättigter Bicarbonatlösung, 1 x 150 ml Salzlösung und 1 x 150 ml Wasser gewaschen. Die gewaschene etherische Lösung wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das zurückgebliebene Öl (15 g) durch Chromatographie an 200 g Kieselgel (40 - 63 µm) gereinigt, wobei mit Pentan und Ethylacetat eluiert wurde. Einengen der produkthaltigen Fraktionen lieferte 8,8 g (60 %) festes Material. Umkristallisieren aus Hexan oder Pentan lieferte Kristalle, Schmp. 52-52,5°C. <sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) ppm (δ): 0,85 (s, 3H), 1,0-1,8 (m, 22H), 2,7 (s, 2H), 6,5 (s, 2H), 7,2-7,8 (m, 5H); MS (m/e): M<sup>+</sup> 408.

Analyse für C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>:  
ber.: C 79,37, H 8,88  
gef.: C 79,22, H 8,74.

### Beispiel 3

dl-5-Benzyloxy-4-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethyl-heptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

A. In einen 200 ml-Dreihalskolben mit einem Magnetrührer, Zugabetrichter und Stickstoffeinlaß wurden 11,36 ml (25 mMol) 2,2-m n-Butyllithium in Hexan bei -78°C gegeben. Die Lösung wurde mit 12 ml THF verdünnt, das mit Natriummetall behandelt und destilliert worden war. Eine Lösung von 4,52 g (25 mMol) Dicyclohexylamin in 12 ml des gleichen THF wurde über den Zugabetrichter zugetropft. Zur erhaltenen Aufschlämmung wurden 2,44 ml (25 mMol) Ethylacetat getropft und das anfallende Gemisch 15 min bei -78°C gerührt. Hierzu wurden 10,01 g (24,5 mMol) 5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on, gelöst in 30 ml des gleichen THF, getropft. Das anfallende Gemisch wurde 3 h bei -78°C gerührt, worauf das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 2 ml (35 mMol)

Eisessig abgeschreckt wurde. Das Gemisch konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen, 50 ml gesättigte Natriumbicarbonatlösung, dann 50 ml Ethylether wurden zugesetzt. Die Schichten wurden getrennt, die organische Schicht mit 3 x 35 ml kalter 1 n Salzsäure, 1 x 30 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung, 1 x 30 ml Wasser gewaschen und die organische Schicht über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels lieferte 12,5 g eines zurückbleibenden Öls. Dieses wurde chromatographisch an 200 g Kieselgel (40 - 63  $\mu$ m) unter Elution mit 4 l Ethylether/tief-siedendem Petrolether (2:23 Volumina) und 2 l der gleichen Lösungsmittel, gemischt im Volumenverhältnis 5:20, gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen wurden zu 9,0 g (74,5 %) des gereinigten Produkts eingeeengt.  $R_f$  0,22 bei Kieselgel-DC mit einem Ether/Hexan (1:1 Volumina)-Lösungsmittelsystem.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 0,72 (s, 3H), 0,90 (t, 3H), 1,03 (s, 6H), 1,12 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,70 (d, 1H), 2,05 (d, 1H), 2,42 (d, 1H), 2,57 (d, 1H), 3,07 (s, 1H), 3,30 (q, 2H), 4,28 (s, 2H), 5,42 (s, 2H), 6,08-6,38 (m, 5H); IR (Film),  $\text{cm}^{-1}$ : 3560 (OH), 3030 (CH, aromatisch), 2925 (CH, aliphatisch), 1710 (C=O); MS (m/e):  $\text{M}^+$  496, 478 (M-18, Basis-Peak).

B. Alternativ wird dieses Produkt nach folgender Arbeitsweise hergestellt:

Zinkmetall (13 g, 0,2 Mol) wird mit einer kleinen Menge Dimethoxymethan bedeckt. Das Gemisch wird auf Rückfluß erwärmt und eine Lösung von 16,7 g (0,1 Mol) Ethylbromacetat in 75 ml Dimethoxymethan wird über 20 min zugesetzt. Nach 30 min Rückfluß wird das Gemisch auf 0 - 5°C gekühlt, und 40,85 g (0,10 Mol) dl-5-Benzyl-oxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on werden zugetropft. Das Gemisch wird 1 h bei 0 - 5°C gerührt, kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und wird über Nacht gerührt. 25 ml Ammoniumhydroxid werden zugesetzt, das Gemisch mit Ethylether extrahiert und isoliert, wie oben im Teil A beschrieben, um das gewünschte Produkt zu liefern.

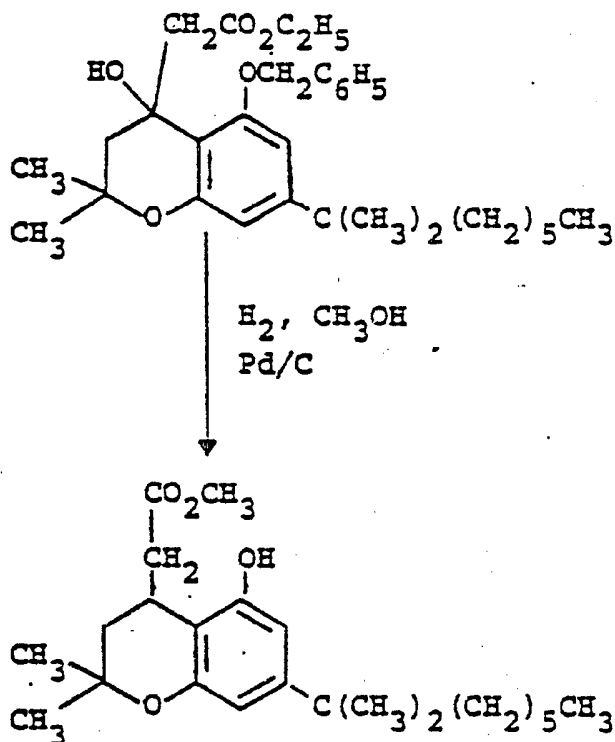
### Beispiel 3A

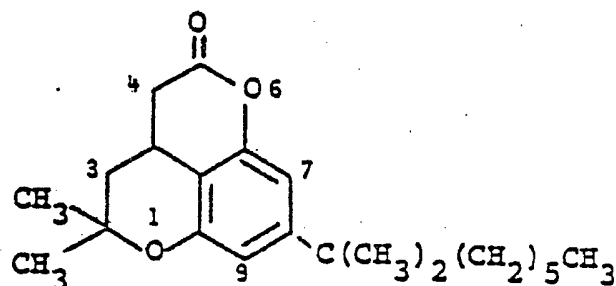
dl-4,5-Dihydroxy-4-methoxycarbonylmethyl-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

Ein Gemisch von 655 mg (1,37 mMol) 5-Benzyloxy-4-ethoxycarbonylmethyl-4-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran, 133 mg 5 % Pd/CaCO<sub>3</sub> und 50 ml Methanol wurde bei 2,7 bar (38 psi) hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme aufhörte. Das Gemisch wurde filtriert, das Filtrat im Vakuum eingengt und das zurückbleibende Öl in Hexan aufgenommen. Nach Kühlen bildeten sich Kristalle, die durch Filtrieren gesammelt wurden, 66 mg. Die Mutterlauge wurde im Vakuum zu einem Öl eingengt, Pentan zugesetzt und das Gemisch über Nacht tiefgekühlt. Filtration ergab weitere 179 mg Produkt. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm (δ): 3,00 (dd, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,90 (s, 1H), 6,35 (m, 2H), 7,65 (s, 1H).

### Beispiel 4

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-ethoxycarbonylmethyl-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 Petroleumether wurde gereinigter Methylester erhalten, Schmp. 72-73°C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 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),  $\text{cm}^{-1}$ : 3390 (OH), 2924 (CH, aliphatisch), 1745 (C=O); MS (m/e):  $\text{M}^+$  376, Basis-Peak 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)-3,3a,4,5-

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

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 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),  $\text{cm}^{-1}$ : 3025 (CH, aromatisch), 2925 (CH, aliphatisch), 1660 (C=O); MS (m/e): 343  $\text{M}^+$ , 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.

### Beispiel 5

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  $\mu\text{m}$ ) 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.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 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),  $\text{cm}^{-1}$ : 3333 (OH), 2545 (CH), MS (m/e):  $\text{M}^+$  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 ( $\delta$ ): 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 6

dl-2-Hydroxy-5,5-dimethyl-8-(1,1-dimethylheptyl)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[4,3,2-de]benzopyran

Eine Lösung von 1,80 g (5,2 mmol) 5,5-Dimethyl-8-(1,1-dimethylheptyl)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[4,3,2-de]benzopyran-2-on in 25 ml trockenem Toluol wurde unter Rühren auf  $-78^\circ C$  gekühlt. Hierzu wurden 5,2 ml 1,0 m Diisobutylaluminiumhydrid mit solcher Geschwindigkeit getropft, daß die Temperatur des Gemischs nicht über  $-60^\circ C$  hinausging (ca. 20 min). Das anfallende Gemisch wurde 1 h bei  $-78^\circ C$  gerührt, worauf 4 ml Methanol zugesetzt wurden und das Gemisch sich auf Raumtemperatur erwärmen konnte. Ethylether, 75 ml, wurde zugesetzt, und das Gemisch mit 3 x 30 ml Natriumkaliumtartrat-Lösung, 30 ml Salzlösung und

30 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 1,80 g (100 %) der Halbacetal-Titelverbindung zu liefern.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 0,83 (s, 3H), 1,0-1,4 (m, 22H), 1,6-2,3 (m, 4H), 2,8-3,3 (m, 1H), 3,5 (s, breit, 1H), 5,4-5,8 (m, 1H), 6,4 (s, breit, 2H); IR (Film),  $\text{cm}^{-1}$ : 3450 (OH), 2925 (CH); MS (m/e):  $\text{M}^+$ 346, 146 Basis-Peak.

Analyse für  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_3$ :

ber.: C 76,26, H 9,89

gef.: C 75,40, H 9,45.

Wenn 5,5-Dimethyl-8-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[4,3,2-de]benzopyran-2-on nach der obigen Arbeitsweise reduziert wurde, wurde 2-Hydroxy-5,5-dimethyl-8-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[4,3,2-d]benzopyran in 95 % Ausbeute als Öl erhalten. Es wurde durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie identifiziert;  $R_f$  0,47 bei Chromatographie auf einer Kieselgelplatte, Lösungsmittelsystem Cyclohexan/Ethylether, 1:1 V/V, Vanillin-Spray.

#### Beispiel 6A

#### 2-Methoxyamino-5,5-dimethyl-8-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[4,3,2-de]benzopyran

In einen gerührten Kolben unter Stickstoff wurden (0,045 Mol) 2-Hydroxy-5,5-dimethyl-8-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[4,3,2-de]benzopyran, 250 ml Ethanol und 250 ml Pyridin gebracht. Die Lösung wurde auf  $0^\circ\text{C}$  gekühlt, und 3,94 g (0,047 Mol) Methoxyamin wurden zugesetzt. Das anfallende Gemisch wurde 2,5 h bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, der Rückstand in 500 ml Ethylether aufgenommen und zweimal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Ether rückgewaschen und die vereinigten Etherschichten mit Salzlösung



gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, um 19 g zurückbleibendes Öl zu erhalten. Die Struktur des Produkts wurde durch  $^1\text{H}$ -NMR bestätigt. MS (m/e): 411 ( $\text{M}^+$ ), 380 ( $\text{M}-\text{OCH}_3$ ), 364 ( $\text{M}-\text{NH}_2\text{OCH}_3$ ).

Ein Teil des Rohprodukts wurde durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylether gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und zum gereinigten Produkt eingeeengt, das bei Kieselgel-DC,  $R_f$  0,58, Isopropylether als Lösungsmittel, Vanillin-Spray, nur einen einzigen Fleck zeigte.

#### Beispiel 6B

4-(2-Aminoethyl)-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

In einen gerührten Kolben unter Stickstoff wurden 17,5 g (0,043 Mol) 2-Methoxyamino-5,5-dimethyl-8-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[4,3,2-de]benzopyran in 1800 ml Methanol gebracht. Das Gemisch wurde auf 40°C erwärmt, und 1080 ml 1 n Natronlauge wurden über 10 min in Portionen zugesetzt. Das Gemisch wurde auf 55°C erwärmt, und 20,4 g Raney-Legierung (Nickel/Aluminium 1:1 Gewichtsteile) wurden in Portionen über 10 min zugesetzt (Schäumen!). Das anfallende Gemisch wurde bei 55°C 1 h gerührt, konnte sich auf Raumtemperatur abkühlen, und der Katalysator wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde im Vakuum zu einem Öl eingeeengt, das mit Wasser zusammengebracht wurde, und 6 n Salzsäure wurde zugesetzt, um das Gemisch auf pH 6 - 7 einzustellen. Das neutralisierte Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde mit Salzlösung rückgewaschen, (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abgezogen, um 16,4 g Rohprodukt, ein Öl, zu liefern.

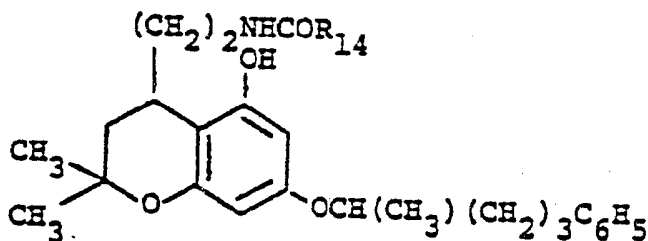
Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an Kieselgel, 150 g, unter Elution mit zwei Säulenvolumina Chloroform, dann mit Ethylacetat/Triethylamin, 95:5 V/V, gereinigt. Die Frakti-

onen 8 bis 20 wurden vereinigt und zur Trockne eingeeengt, um 6,5 g Ausgangsmaterial zu liefern. Die Fraktionen 2 bis 5 wurden eingeeengt, um 1,2 g des gewünschten Produkts zu ergeben,  $R_f$  0,79 bei Kieselgel-DC, Ethylacetat/Triethylamin, 95:1 V/V, Echtblau-Spray.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 7,2 (m, 5H, aromatisch), 6,0 (s, 2H, aromatisch), 4,8 (s, breit, 3H,  $\text{NH}_2$  und OH), 4,4 (m, 1H), 1-3 (aliphatische Protonen).

#### Beispiel 6C

Acylierung des in Beispiel 6B erhaltenen Produkts mit einem 100%igen molaren Überschuß an 2-Furoylchlorid in Dichlormethan in Gegenwart eines molaren Überschusses Triethylamin bei  $0^\circ\text{C}$  für 1,5 h und anschließendes Abdampfen des Lösungsmittels, Lösen des Rückstands in Ethylacetat, Waschen mit Wasser und wässriger Natriumbicarbonatlösung, Trocknen und Einengen zur Trockne lieferte ein Rohprodukt. Dieses wurde 24 h bei Raumtemperatur in Methanol gerührt, das 1,5 Äquivalente (bezogen auf Ausgangs-Hydroxyamin) 1 n Natriumhydroxid enthielt. Das Lösungsmittel wurde verdampft, der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser verteilt, die organische Schicht (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet und Lösungsmittel abgedampft, um 4-[2-(2-Furoyl)-ethyl/-5-hydroxy-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran als Öl in 66 % Ausbeute zu ergeben;  $R_f$  0,58, MS (m/e) Stamm-Peak 487.

Ebenso wurden die folgenden 4-Acylaminoethyl-Analoga als Öle erhalten.



$R_{14}$	$R_f$	Bemerkung
$CH_3^*$	0,43	55% Ausbeute, $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ), ppm ( $\delta$ ): 7,0 (5H-aromatisch), 6,0 (2H-aromatisch), 4,2 (1H).
$CF^*$	----	28% Ausbeute, $^1H$ -NMR( $CDCl_3$ ), ppm ( $\delta$ ): 7,2 (6H, 5-aromatisch plus OH), 6,5 (breit, NH), 6,0 (2H-aromatisch).
$C_6H_5^*$	0,63	63% Ausbeute, MS (m/e): 477 (Stamm-Peak).
$OC_2H_5$	0,77	78% Ausbeute, MS (m/e): 455 ( $M^+$ ), 404 ( $M - HOC_2H_5$ ).

\* Hergestellt aus Säureanhydrid statt Säurechlorid und mit Pyridin anstelle von Triethylamin.

#### Beispiel 7

dl-5-Hydroxy-4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

Eine Lösung von 344 mg (1 mMol) 2,2-Dimethyl-8-(1,1-dimethylheptyl)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano-[4,3,2-de]benzopyran-5-on in 10 ml Ethylether wurde in einem Eisbad 15 min gekühlt. In die kalte Lösung wurden langsam 0,80 ml 2,9 m Methylmagnesiumjodid in Ethylether gespritzt. Das anfallende Gemisch konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen und wurde 14 h gerührt. Kristallines Ammoniumchlorid (ca. 100 mg) wurde zugesetzt, das Gemisch 20 min gerührt, Wasser (5 ml) zugesetzt und die Schichten getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit 10 ml Ether extrahiert und die vereinigten Etherschichten wurden mit 30 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung, 30 ml Salzlösung und 30 ml Wasser gewaschen. Die gewaschene organische Schicht wurde (über  $MgSO_4$ ) getrocknet und Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 348 mg eines Öls zu liefern, das beim Stehen kristallisierte. Umkristallisieren aus Pentan lieferte 250 mg (66,5%) gereinigtes Produkt, Schmp. 101-103°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 0,83 (s, 3H), 1,0-1,5 (m, 28H), 1,53-2,5 (m, 5H), 2,9-3,2 (m, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,4 (d, 1H), 7,8-8,6 (m, 1H); IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3333(OH), 2899(CH); MS (m/e):  $\text{M}^+$  376, Basis-Peak 274.

Analyse für  $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_3$ :

ber.: C 76,55, H 10,71  
gef.: C 76,61, H 10,45.

### Beispiel 8

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

Das in Beispiel 6 erhaltene Halbacetal, dl-5-Hydroxy-2,2-dimethyl-8-(1,1-dimethylheptyl)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano-[4,3,2-de]benzopyran, (491 mg, 1,42 mmol) wurde in 10 ml Diethylether gelöst und in einem Eisbad 15 min gekühlt. Aus einer Spritze wurden 1,58 ml 2,9 m Methylmagnesiumjodid langsam unter Rühren zugesetzt. Das Reaktionsgemisch konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen und wurde 3 h gerührt. Ammoniumchloridkristalle (ca. 100 mg) wurden zugesetzt, um nicht-umgesetztes Grignard-Reagens zu verbrauchen, und das Gemisch wurde 20 min gerührt. Ethylacetat (75 ml) und Wasser (50 ml) wurden zugesetzt, das Gemisch einige wenige Minuten gerührt und die Schichten getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit 50 ml Ethylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Schichten mit je 50 ml Wasser, Salzlösung und wieder Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 525 ml rohes Öl zu liefern. Das Öl wurde an einem Paar 2 mm dicker Kieselgelplatten mit einem Lösungsmittelsystem aus Ethylacetat/Pentan (1:3 Volumina) chromatographiert. Der Bereich mit  $R_f$  0,09 bis 0,21 wurde mit 200 ml Ethylacetat 2 bis 3 h extrahiert, um 300 mg Produkt (58,3 %) zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 0,70 (s, 3H), 0,78-1,35 (m, 25H), 1,40-1,87 (m, 4H), 2,41-2,77 (m, 1H), 2,85-3,50 (m, 1H), 6,44 bis 6,60 (m, 2H), 7,52-8,35 (breit, 1H); IR (Film),  $\text{cm}^{-1}$ : 3350 (OH, sehr breit), 2925 (CH); MS (m/e):  $\text{M}^+$  362, Basis-Peak 44.

Analyse für  $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_3$ :

ber.: C 76,19, H 10,57

gef.: C 75,97, H 10,16.

### Beispiel 9

5-Methoxy-2,2-dimethyl-8-(1,1-dimethylheptyl)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[4,3,2-de]benzopyran, dessen 5- $\alpha$ -Methoxy- und 5- $\beta$ -Methoxy-Diastereomere

In eine 500 ml-Druckflasche wurden 346 mg (1 mMol) dl-5-Hydroxy-2,2-dimethyl-8-(1,1-dimethyl-heptyl)-3,3a,4,5-tetrahydro-2H-pyrano[4,3,2-de]benzopyran, 700 mg (13 mMol) Ammoniumchlorid, 250 ml Methanol und 350 mg 5% Pd/C-Katalysator gebracht. Das Gemisch wurde mit Wasserstoff bei 2,8 bar (40 psi) 14 h geschüttelt, durch wasserfreies Magnesiumsulfat filtriert und Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde zwischen je 25 ml Ethylether und Wasser verteilt, die Schichten getrennt und die wässrige Schicht mit 2 x 25 ml Ether extrahiert. Die vereinigten Etherschichten wurden (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet und Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 270 mg eines Öls zu liefern, das ein Gemisch diastereomerer Produkte enthielt. Das Öl wurde säulenchromatographisch an 10 g Kieselgel (48 bis 60  $\mu\text{m}$ ) unter Elution mit 100 ml Pentan, dann 300 ml 99:1 (Volumina) Pentan/Ethylacetat gereinigt. Das zuerst eluierte Produkt war das 5- $\alpha$ -Methoxy-Diastereomer (115 mg) gefolgt von einem Gemisch von Diastereomeren (111 mg) und dem 5- $\beta$ -Methoxy-Diastereomeren (25 mg). Ausbeute insgesamt 251 mg (69,7%). Die  $R_f$ -Werte des 5- $\alpha$  und 5- $\beta$ -Isomeren bei Kieselgel-DC unter Verwendung von Ethylacetat/Pentan (3:22 Volumina) waren 0,71 bzw. 0,61.

Physikalische Eigenschaften wurden für das 5- $\alpha$ -Methoxy-Diastereomer wie folgt bestimmt:

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 0,7-1,0 (m, 3H), 1,1-1,5 (m, 22H), 1,6-2,4 (m, 4H), 2,7-3,4 (m, 1H), 3,6 (s, 3H), 5,1-5,3 (m, 1H), 6,4 (s, 2H); IR (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 3333 (OH), 2930 (CH); MS (m/e):  $\text{M}^+$  360, Basis-Peak 329..

Analyse für  $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_3$ :

ber.: C 76,62, H 10,07

gef.: C 76,41, H 10,09.

Physikalische Eigenschaften für das 5- $\beta$ -Methoxy-Diastereomer waren:  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 0,86-1,0 (m, 3H), 1,1-1,4 (m, 22H), 1,6-2,5 (m, 4H), 2,67-3,4 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 5,3 (q, 1H,  $J = 10$ ,  $J = 4$ ), 6,4-6,6 (m, 2H).

Bei Wiederholung der obigen Arbeitsweise, aber ohne Verwendung von Wasserstoff, Katalysator oder Druck und Zugabe einer katalytischen Menge wasserfreien Chlorwasserstoffs, und das anfallende Gemisch bei Raumtemperatur und Druck über Nacht gerührt, werden die gleichen Produkte ebenso erhalten.

#### Beispiel 10

dl-5-Benzylloxy-4-cyanomethyl-4-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

n-Butyllithium, 0,68 ml 2,2 m in Hexan, (1,48 mMol) wurde mit 0,68 ml THF gemischt, das von Natriummetall abdestilliert war. Die anfallende Lösung wurde auf  $-78^\circ\text{C}$  unter Rühren gekühlt und mit 0,077 ml (1,48 mMol) Acetonitril versetzt. Die anfallende Aufschlammung wurde 1 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt, dann wurde eine Lösung von 604 mg (1,48 mMol) 5-Benzylloxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on in 4 ml des gleichen THF mit einer Spritze zur gerührten Suspension

zugetropft. Nach beendeter Zugabe wurde das anfallende Gemisch 5 min gerührt, konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen, wurde 10 ml gerührt, und das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von 0,1 ml Essigsäure abgeschreckt. Es wurde mit Ethylether verdünnt, mit 2 x 20 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung, 20 ml Wasser gewaschen, (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 660 mg des gewünschten Produkts, ein Öl, zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 0,83 - 1,0 (m, 3H), 1,1-1,6 (m, 22H), 2,1 (s, breit, 2H), 2,8 (d, 1H,  $J = 15$ ), 3,4 (d, 1H,  $J = 15$ ), 5,16 (s, 2H), 6,54 (s, 2H), 7,4 (s, 5H; IR (Film)  $\text{cm}^{-1}$ : 2941 (CH).

Ebenso wurde dl-5-Benzyloxy-4-cyanomethyl-4-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran aus dem geeigneten Ausgangsmaterial nach der obigen Arbeitsweise erhalten. Eine quantitative Ausbeute an Rohprodukt wurde als gelbes Öl erhalten. Dieses wurde ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

#### Beispiel 11

dl-5-Hydroxy-4-cyanomethyl-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

A. dl-5-Benzyloxy-4-cyanomethylen-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

Zu einer Lösung von 11,5 g (23,7 mmol) dl-5-Benzyloxy-4-cyanomethyl-4-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran in 100 ml trockenem Toluol wurden einige wenige Gramm Molekularsieve und 5 Tropfen Methansulfonsäure gegeben. Das Gemisch wurde 16 h bei Raumtemperatur gerührt, mit 30 ml Wasser, 2 x 30 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet, filtriert und das Filtrat im Vakuum zu einem gelben Öl eingeeengt. Verreiben mit Ethylether und Filtrieren ergab 2,60 g farblosen Feststoff. Einengen der Mutterlauge auf das halbe Volumen und Zusatz von Pe-

trolether lieferte eine zweite Ausbeute, 3,75 g, Gesamtausbeute 6,35 g (60,4%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 5,10 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,10 (m, 2H, aromatisch), 6,43 (1H,  $\text{NCCH} = \text{C}$ ), 7,25 (s, 5H Phenyl), 7,45 (s, 5H,  $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ).

B. dl-5-Benzyl-4-cyanomethyl-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

In einem mit Magnetrührer, Thermometer und Stickstoffeinlaßkapillare ausgestatteten Kolben wurden 1,0 g des Produkts des obigen Teils A, 20 ml wasserfreies Methanol und 2,08 g Magnesiumspäne zusammengebracht. 3 Jodkristalle wurden bei Raumtemperatur zugesetzt, und das Gemisch wurde gerührt, bis die Temperatur 30°C erreichte. Dann wurde es auf 4°C gekühlt und bei dieser Temperatur 1,5 h, dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Ein NMR-Spektrum einer Probe zu dieser Zeit zeigte, daß die Umsetzung unvollständig war. Weitere 2,0 g Magnesiumspäne und 20 ml Methanol wurden zugesetzt. Nach Zusatz eines Jodkristalls wurde das Reaktionsgemisch gerührt, bis die Temperatur 20°C erreichte und gute Gasentwicklung stattfand. Nach Kühlen auf -10°C wurde eine weitere Stunde bei -10 bis -4°C gerührt. Das Kühlbad wurde entfernt, die Temperatur konnte 40°C erreichen, dann wurde auf 20°C gekühlt und 4 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf -4°C gekühlt, 40 ml 6 n Salzsäure und 20 ml Methanol wurden über 20 min zugesetzt, wobei die Temperatur unter 10°C gehalten wurde. Wenn die Masse des Magnesiums verbraucht war, konnte die Temperatur auf Raumtemperatur steigen, und 20 ml Ethylether wurden zugesetzt. Das Gemisch wurde in einen Scheidetrichter gegossen, 250 ml Ether zugesetzt und nach dem Schütteln wurden die Schichten getrennt. Die wässrige Phase wurde wieder mit 125 ml Ether extrahiert und die vereinigten Etherschichten wurden nacheinander mit Wasser (100 ml), gesättigter Natriumbicarbonatlösung (100 ml) und Wasser (100 ml) gewaschen. Die Extrakte wurden (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet und Lösungsmittel abgedampft, um 0,95 g des Produkts, ein Öl, zu ergeben.



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 5,10 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6,10 (m, 2H, aromatisch), 7,23 (s, 5H, Phenyl), 7,42 (s, 5H,  $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ).

C. Das Produkt des obigen Teils B, 1,6 g (3,4 mmol) wurde in 150 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und 1,1 g 5 % Pd/C zugesetzt. Das Gemisch wurde bei 3,1 bar (45 psi) 16 h hydriert, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft, um 1,0 g eines öligen Schaums zu liefern. Dieser wurde in 100 ml Methylenchlorid aufgenommen, 5 g Kieselgel zugesetzt und die Aufschlammung eingedampft. Der zurückbleibende Feststoff wurde auf eine Säule mit 100 g Kieselgel gebracht und mit 1,7 l 4:1 Hexan/Ethylether (V/V), dann mit 2 l 3:1 Hexan/Ethylether eluiert. Gleiche Fraktionen wurden vereinigt und im Vakuum zur Trockne eingedampft, um 590 mg des gewünschten Produkts zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 5,98 (m, 2H, aromatisch), 7,23 (5H, Phenyl).

#### Beispiel 12

dl-3-(2-Carbonyloxymethyl)ethyl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on

Zu 30,1 g (78 mmol) dl-5-Hydroxy-3-hydroxymethylen-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on wurden 84 ml Triethylamin und 210 ml (2,34 Mol) Methylacrylat gegeben und das Gemisch 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Weiteres Methylacrylat (210 ml) und Triethylamin (30 ml) wurden zugesetzt, und es wurde weitere 2 Tage gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum zu einem zurückbleibenden Öl eingedampft, das an einer Kieselgelsäule unter Auffangen von 50 ml-Fraktion chromatographiert wurde. 20 Fraktionen wurden unter Elution mit 4:1 (V/V) Methylenchlorid/Hexan aufgefangen, die Elution wurde mit Methylenchlorid für weitere 27 Fraktionen, 9:1 (V/V) Methylenchlorid/Ethylacetat für 11 Fraktionen und Ethylacetat für 7 Fraktionen fortgeführt. Die Fraktionen 8 bis 50, die laut Massenspektroskopie das 3-Formyl-Derivat des gewünschten Produkts

enthielten, wurden vereinigt und zu 23,0 g eines Öls eingeeengt.

Die Fraktionen 51-58 wurden vereinigt und zu 8,44 g unreinen 3-Formyl-Derivats eingeeengt, das durch Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit 7:3 (V/V) Methylenchlorid/Hexan (16 Fraktionen), Chloroform (20 Fraktionen) und Ethylacetat (3 Fraktionen) weiter gereinigt wurde. Die Fraktionen 10 bis 25 wurden vereinigt und zu weiteren 6,75 g 3-Formyl-Derivat eingeeengt.

Die vereinigten 3-Formyl-Derivate, 29,75 g, wurden in 200 ml Methanol gelöst, 3 ml Triethylamin wurden zugesetzt und das Gemisch 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde zur Trockne eingeeengt, in Ethylether aufgenommen, mit Wasser, Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und der Ether abgedampft, um 27,8 g des gewünschten deformylierten Produkts zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 1,4 (d, 3H), 3,55 (s, 3H), 4,3 (m, breit, 1H), 5,85 (m, 2H), 7,08 (s, 5H), 11,2 (s, breit, 1H).

### Beispiel 13

#### dl-3-[5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on-3yl]propionsäure

Zu einer Lösung von 27,8 g (0,057 Mol) dl-3-(2-Carbonyloxy-methyl)ethyl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on in 200 ml Methanol wurden 50 ml 5 n Natronlauge gegeben und das Gemisch bei Raumtemperatur 30 min gerührt. Das Gemisch wurde eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit Ether gewaschen und die wässrige Phase mit 6 n Salzsäure angesäuert (pH 4). Das Produkt wurde mit Ether extrahiert, die Extrakte (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet und zu 26,1 g Rohprodukt eingeeengt. Das Rohmaterial wurde durch Chromatographie an Kieselgel (230 g) unter Elution mit 1:1 (V/V) Hexan/Ethylether gereinigt, um 23,9 g gereinigten Produkts zu liefern.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 4,40 (m, 1H), 5,95 (m, 2H), 7,20 (s, 5H), 10,10 (s, 1H), 11,80 (s, 1H). MS (m/e): 426 ( $\text{M}^+$ ), 280 (M-146).

#### Beispiel 14

dl-10-Acetoxy-5,5-dimethyl-8-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-pyrano[3,2-c]-5H-benzopyran-2-on (Enol-lacton).

Ein Gemisch von 1,55 g (3,3 mMol) dl-3-[5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on-3-yl]-propionsäure, 270 mg (3,3 mMol) Natriumacetat und 20 ml Essigsäureanhydrid wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 36 h auf 100°C erwärmt. Das Gemisch wurde im Vakuum zur Trockne eingengt, der Rückstand mit Ethylether verrieben und filtriert. Das Filtrat wurde mit Wasser (2 x 1 ml), Salzlösung (2 x 1 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingengt, um 1,6 g Rohprodukt, verunreinigt mit Essigsäure, zu erhalten. Eine Portion von 1 g wurde chromatographisch an 75 g aktiviertem Magnesium-silikat (Florisil) unter Elution mit 1:1 (V/V) Hexan/Ethylether gereinigt, um 1,0 g des gewünschten Enol-lactons zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 1,30 (d, 3H), 1,50 (s, 6H), 2,30 (s, 3H), 6,20 (m, 2H), 7,20 (s, 5H). MS (m/e): 450 ( $\text{M}^+$ ), 435 (M-15).

#### Beispiel 15

dl-3-[5-Acetoxy-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-3-yl]propionsäure

Ein Gemisch von 3,622 g 10-Acetoxy-5,5-dimethyl-8-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihdropyrano[3,2-c]-5H-benzopyran-2-on, 3,0 ml Essigsäure und 3,5 g 10% Pd/C-Katalysator wurde bei Atmosphärendruck über Nacht hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, mit Ethylacetat gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingengt. Zum Rückstand wurden 25 ml-Portionen Di-

oxan gegeben und dies eingedampft, um verbliebene Essigsäure als Azeotrop zu entfernen. Das zurückbleibende Öl, 3,8 g, wurde chromatographisch an einer Kieselgelsäule unter Elution mit Methylenchlorid unter Auffangen von 25 ml-Fraktionen gereinigt. Nach Auffangen von 35 Fraktionen wurde für 5 Fraktionen Ethylether verwendet. Die produkthaltigen Fraktionen (Nr. 4 - 30) wurden vereinigt und zur Trockne eingedampft, um 843 mg Produkt zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 2,25 (s, 3H), 4,2 (m, 1H), 6,20 (breit, s, 2H), 7,20 (s, 5H), 8,60 (s, 1H). MS (m/e): 454 ( $\text{M}^+$ ).

#### Beispiel 16

Methyl-dl-3-[5-acetoxy-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-3-yl]propionat

Zu einer Lösung von 130 mg dl-[5-Acetoxy-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-3-yl]propionsäure in 10 ml Ethylether wurde eine frisch hergestellte Lösung von Diazomethan in Ether gegeben, bis die Farbe des Reaktionsgemischs gelb blieb. Das Gemisch wurde dann einige wenige Minuten gerührt, mit Essigsäure abgeschreckt und zu einem Öl eingeeengt. Das Öl wurde säulenchromatographisch an Kieselgel unter Elution mit Methylenchlorid für 17 Fraktionen (25 ml pro Fraktion), dann mit 9:1 Methylenchlorid/Ethylacetat für 6 Fraktionen gereinigt. Die Produktfraktionen (Nr. 4-18) wurden vereinigt und zu 137 mg des gewünschten Methylesters eingedampft.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 2,20 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 6,22 (breit, s, 2H), 7,25 (s, 5H). MS (m/e): 468 ( $\text{M}^+$ ).

#### Beispiel 17

dl-5-Hydroxy-3-(3-hydroxypropyl)-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

Zu einer Lösung von 100 mg (0,21 mmol) Methyl-dl-3-[5-acetoxy-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzo-

pyran-3-yl]propionat in 3,0 ml Tetrahydrofuran wurden 25 mg (0,66 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in Teilmengen gegeben. Das anfallende Gemisch wurde (Stickstoffatmosphäre) 40 min gerührt, das Reaktionsgemisch mit Wasser abgeschreckt, zur Trockne eingengt und der Rückstand in Ethylacetat gelöst. Die Lösung wurde mit Wasser (2 x 15 ml), Salzlösung (1 x 15 ml) gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem verbleibenden Öl, 66 mg, eingengt. Weitere 11 mg Öl wurden durch Aufarbeiten der wässrigen Waschflüssigkeiten erhalten. Die vereinigten Rückstandsöle, 77 mg, wurden an einer Kieselgelsäule unter Elution mit Methylenchlorid für 7 Fraktionen (15 ml pro Fraktion), dem gleichen Elutionsmittel mit 5 Volumenprozent Ethylacetat (10 Fraktionen), 10 % Ethylacetat (5 Fraktionen) und Ethylacetat alleine (7 Fraktionen) chromatographiert. Die Fraktionen 20 - 27 wurden vereinigt und zur Trockne eingengt, um 54 mg des gewünschten Produkts zu liefern.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 3,60 (t, 2H), 4,20 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,10 (s, 5H). MS (m/e): 398 ( $\text{M}^+$ ).

#### Beispiel 18

#### dl-5-Acetoxy-3-(3-hydroxypropyl)-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

Zu einer Lösung von 3,177 g (7,96 mMol) dl-5-Hydroxy-3-(3-hydroxypropyl)-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran in 40 ml Methylenchlorid unter einer Stickstoffatmosphäre wurden 805 mg (7,96 mMol) Triethylamin gegeben, das Gemisch 15 min gerührt und auf 0°C gekühlt. Bei dieser Temperatur wurden 970 mg (7,79 mMol) 4-Dimethylaminopyridin in 3 ml Methylenchlorid, dann 813 mg (7,96 mMol) Essigsäureanhydrid gegeben und das anfallende Gemisch bei 0 bis 5°C 1 h gerührt. Nachdem sich das Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen konnte, wurde es dreimal mit 30 ml-Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte wurden mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet und zu 4,158 g rohem Öl eingedampft. Das Rohprodukt wurde säulen-

chromatographisch an Kieselgel unter Elution mit Ethylether/Methylenchlorid 3:97 (V/V) für 7 Fraktionen und 1:9 (V/V) für 43 Fraktionen gereinigt. Die Fraktionen 18 bis 27 enthielten das Diacetat. Die Fraktionen 28 bis 45, das gewünschte Monoacetat enthaltend, wurden vereinigt und zu 1,823 g der Titelverbindung eingeengt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 2,20 (s, 3H), 3,50 (t, 2H), 6,20 (m, 2H), 7,10 (s, 5H).

#### Beispiel 19

##### dl-3-(3-Cyanopropyl)-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

##### A. dl-5-Acetoxy-3-(3-methansulfonyloxypropyl)-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

Zu 1,823 g (4,15 mMol) dl-5-Acetoxy-3-(3-hydroxypropyl)-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran wurden 20 ml Pyridin gegeben, das Gemisch unter Stickstoff gerührt, um in Lösung zu bringen, und auf 5°C gekühlt. Methansulfonylchlorid, 520 mg (4,56 mMol), wurde zugesetzt, das anfallende Gemisch bei 5 bis 10°C 20 min gerührt, dann auf Raumtemperatur sich erwärmen gelassen und weitere 50 min gerührt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingeengt und das zurückbleibende Öl in Ethylacetat aufgenommen, zweimal mit Wasser, einmal mit Salzlösung gewaschen und die organische Schicht über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das gewünschte Produkt als Öl erhalten, 1,999 g.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 2,20 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 4,20 (m, 1H), 6,20 (m, 2H), 7,20 (s, 5H).

B. Ein Gemisch von 1,857 g (4,22 mMol) des in obigem Teil A erhaltenen Mesylats, 2,8 g (43,0 mMol) Kaliumcyanid, 43,5 mg (0,252 mMol) Kaliumjodid und 40 ml Dimethylformamid/Wasser (9:1 Gewichtsteile) wurde 1,5 h auf 90°C erwärmt. Das Lösungs-

mittel wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand dreimal mit Methylenchlorid extrahiert, die Extrakte mit Wasser, Salzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurden 1,655 g Öl erhalten. Dieses wurde an einer kurzen Kieselgelsäule unter Elution mit Ethylacetat gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen wurden vereinigt und zu 1,407 g (82 %) der Titelverbindung, ein Öl, eingeeengt.  $R_f$  0,62 bei Kieselgel-DC, Lösungsmittel Ethylether, entwickelt mit Vanillin/Wärme. MS (m/e): 407 ( $M^+$ ), 261 (M-146), 139 Basis-Peak).

#### Beispiel 20

dl-4-[5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-3-yl]buttersäure

Ein Gemisch aus 1,407 g (3,45 mmol) dl-3-(3-Cyanopropyl)-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran, 50 ml Methanol und 26 ml 1 n Natronlauge wurde über Nacht auf Rückfluß erwärmt. Das Methanol wurde abgedampft und der wässrige Rückstand mit Methylenchlorid gewaschen. Die Methylenchlorid-Waschflüssigkeiten wurden mit 10 ml 1 n Natronlauge extrahiert, die vereinigten wässrigen Schichten mit Salzsäure angesäuert, mit Methylenchlorid extrahiert und die organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft, um 1,189 g der Titelsäure als Schaum zu erhalten. MS (m/e): 426 ( $M^+$ ), 280 (M-146), 139 (Basis-Peak).

#### Beispiel 21

dl-5-Hydroxy-3-(4-hydroxybutyl)-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

Zu einer Lösung von 1,238 g (2,9 mmol) dl-3-[5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-3-yl]buttersäure in 20 ml Tetrahydrofuran unter einer Stickstoff-

atmosphäre wurden in Teilmengen 165 mg (4,35 mMol) Lithiumaluminiumhydrid gegeben und das anfallende Gemisch 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde durch Zugabe von Glaubersalz ( $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{ H}_2\text{O}$ ) abgeschreckt, 20 ml Ethylacetat und etwa 1 g eines Filtrationshilfsmittels wurden zugesetzt. Nach 30 min Rühren wurde das Gemisch filtriert, die Feststoffe mit kaltem Ethylacetat gewaschen. Der Filterkuchen wurde in heißem Ethylacetat aufgeschlämmt, filtriert und die vereinigten Filtrate im Vakuum zu 852 mg zurückbleibendem Öl eingengt. Das Öl wurde durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule unter Elution mit Ethylacetat gereinigt, um 653 mg der Titelverbindung zu ergeben,  $R_f$  0,75 bei Kieselgel-DC (Lösungsmittel Ethylacetat, entwickelt mit Vanillin/Wärme). MS (m/e): 412 ( $M^+$ ), 266 ( $M-146$ ), 139 (Basis-Peak).

#### Beispiel 22

##### Allgemeine Chlorwasserstoff-Säureadditionssalzbildung

In eine etherische Lösung der geeigneten freien Base der Formel (I), worin eine oder mehrere der Gruppen M,  $R_1$  und Q eine ein basisches Stickstoffatom enthaltende Gruppe ist, wird ein molarer Überschuß an wasserfreiem Chlorwasserstoff geleitet und der anfallende Niederschlag abgetrennt und aus einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Methanol-Ether, umkristallisiert.

Ähnlich werden die freien Basen der Formel (I) in das entsprechende Hydrobromid, Sulfat, Nitrat, Phosphat, Acetat, Butyrat, Citrat, Malonat, Maleat, Fumarat, Malat, Glykolat, Gluconat, Lactat, Salicylat, Sulfosalicylat, Succinat, Pamoat und Tartrat umgewandelt.

#### Beispiel 23

dl-5-Hydroxy-4-(2-hydroxyethyl)-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran, 100 mg, wird mit 900 mg Stärke innig gemischt und vermahlen. Das Gemisch wird dann in



teleskopartig zusammenschiebbare Gelatinekapseln so eingebracht, daß jede Kapsel 10 mg Wirkstoff und 90 mg Stärke enthält.

#### Beispiel 24

Eine Tablettengrundlage wird hergestellt durch Mischen der folgenden Bestandteile:

Saccharose	80,3 Teile
Tapioca-Stärke	13,2 Teile
Magnesiumstearat	6,5 Teile

In diese Grundlage wird genügend dl-5-Acetoxy-4-(2-acetyolaminoethyl)-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran eingemischt, um Tabletten mit 0,1, 0,5, 1, 5, 10 und 25 mg Wirkstoff zu liefern.

#### Beispiel 25

Suspensionen von dl-5-Hydroxy-3-(3-hydroxypropyl)-2,2-dimethyl-7-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydro-2H-benzopyran werden hergestellt durch Zusatz genügender Mengen Wirkstoff zu 0,5 % Methylcellulose, um Suspensionen mit 0,05, 0,1, 0,5, 1, 5 und 10 mg Wirkstoff pro ml zu ergeben.

#### Beispiel 26

5-Benzyloxy-4-cyano-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

A. Ein Gemisch von 5,0 (12,3 mMol) 5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on und 20 ml Benzol wird unter Stickstoff gerührt. Zur anfallenden Lösung werden 2,04 ml Trimethylsilylnitril, 80 mg Zinkjodid gegeben und es wird weitere 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Pyridin, 16 ml, und Phosphoroxychlorid, 9,4 g, werden zugesetzt und das Gemisch 3,5 h auf Rückfluß erwärmt, auf Raum-

temperatur gekühlt, in ein Gemisch von Eis und 35 ml konzentrierter Salzsäure gegossen, das anfallende Gemisch mit Methylacetat extrahiert, (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet, und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 5,63 g zurückbleibendes Öl zu ergeben, das durch Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Hexan/Ethylether gereinigt wird. Abdampfen des Lösungsmittels aus den Produktfraktionen liefert 3,93 g 5-Benzyloxy-4-cyano-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-2H-benzopyran. Wiederholen der obigen Arbeitsweise in 5-fachem Maßstab ergibt 24,5 g Rohmaterial, das an Kieselgel gereinigt wird, um 19,06 g Produkt zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 5,05 (s, 2H), 6,10 (s, 1H), 6,35 (s, 2H), 7,20 (m, 5H).

B. Ein Gemisch von 418 mg (1 mmol) des im obigen Teil A erhaltenen gesättigten Nitrils, 485 mg Magnesiumspänen, 15 ml Methanol und 5 ml THF wird unter Stickstoff über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in Eis gekühlt, Wasser dem Kolben zugesetzt, um Ausfällung zu bewirken. Das Gemisch wird mit Salzsäure auf pH 3,0 eingestellt und die klare Lösung mit Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser, Salzlösung gewaschen und (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck ergibt 422 mg Rohmaterial, das durch Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Hexan/Ethylether gereinigt wird. Einengen der vereinigten Produktfraktionen liefert 294 mg (70 %) der Titelverbindung.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 4,00 (t, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,40 (s, 2H), 7,30 (m, 5H).

#### Beispiel 27

5-Benzyloxy-4-carboxamido-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

Zu 3,4 g (8,2 mmol) 5-Benzyloxy-4-cyano-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran wird eine Lösung von 40 g Kaliumhydroxid in 160 g Ethylenglykol und 10 ml Wasser gegeben. Das Gemisch wird unter einer Argon-Atmosphäre 24 h auf

150 °C erwärmt, mit Wasser (700 ml) verdünnt, auf pH 5 angesäuert und mit Methylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser, Salzlösung gewaschen, (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft, um 8,5 g Rohprodukt zu ergeben. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylether/Hexan (1:4, dann 1:1) gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen werden zu 2,0 g des gewünschten Amids eingedampft. Ausgangsmaterial enthaltende Fraktionen wurden vereinigt, zur Trockne eingeeengt, weiter unter den obigen Bedingungen 48 h hydrolysiert und wie zuvor aufgearbeitet, um 1,5 g Rohmaterial zu ergeben, das an einer Kieselgelsäule gereinigt wird, um weitere 1,0 g Amid und 550 mg der entsprechenden Carbonsäure zu ergeben.

Die vereinigten Amidfraktionen wurden aus Methylenchlorid/Hexan kristallisiert, um 2,55 g Produkt, Schmp. 117-120°C, zu liefern.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 3,70 (t, 1H), 5,00 (s, 2H), 5,75 und 6,15 (breite Singulets 1H + 1H), 6,50 (s, 2H), 7,3 (m, 5H).

#### Beispiel 28

#### 4-Carboxamido-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

Ein Gemisch aus 1,6 g 5-Benzoyloxy-4-carboxamido-2,2-dimethyl-7-(1,1,-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran, 320 mg 10% Pd/C und 50 ml Methanol wird unter Schütteln bei 3 bar Druck über Nacht hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat zu 1,21 g Feststoff eingedampft, der aus Ethylacetat kristallisiert wird, um 520 mg Produkt, Schmp. 174,5 - 175 °C zu ergeben. Weitere 220 mg Produkt werden aus den Mutterlaugen gewonnen.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 2,10 (d, 2H), 3,65 (t, 1H), 4,80 (breit,s, 3H), 6,30 (dd, 2H).

### Beispiel 29

#### 4-Cyano-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

Hydrieren von 5-Benzyloxy-4-cyano-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran nach der obigen Arbeitsweise liefert die Titelverbindung, das Hydroxynitril, Schmp. 142-144 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm (J): 2,20 (d, 2H), 4,05 (t, 1H), 6,40 (m, 2H).

### Beispiel 30

#### 5-Hydroxy-4-methoxycarbonyl-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

##### A. 5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-carbonsäure

Ein Gemisch von 2,0 g 5-Benzyloxy-4-cyano-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran, 20 g Kaliumhydroxid und 100 ml Ethylenglykol wird unter Stickstoff 18 h auf Rückfluß erwärmt und auf Raumtemperatur gekühlt. Das Gemisch wird mit konzentrierter Salzsäure auf pH 3 angesäuert, mit Ethylacetat extrahiert und die Extrakte (über MgSO<sub>4</sub>) getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels liefert ein Öl, das in Ethylether aufgenommen, mit Wasser, Salzlösung gewaschen, (über MgSO<sub>4</sub>) getrocknet und das Lösungsmittel zu 2,09 g rohem Feststoff abgedampft wird. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit Ethylether/Hexan gereinigt. Die vereinigten Produktfraktionen werden vereinigt und Lösungsmittel abgedampft, um 1,69 g Produkt, Schmp. 137-138°C, zu ergeben.

B. Methyl-5-benzyloxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-carboxylat

Eine Lösung von 550 mg der obigen Carbonsäure, gelöst in 20 ml trockenem Ethylether, wird mit einem molaren Überschuß Diazomethan behandelt. Das Gemisch kann 15 min bei Raumtemperatur stehen, wird mit verdünnter Natriumbicarbonatlösung gewaschen, (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet, und der Ether abgedampft, um 470 mg Ethylester zu liefern, der ohne Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt wurde.

C. Das Produkt des obigen Teils B (470 mg) wird mit 200 mg 10% Pd/C-Katalysator und 40 ml Methanol gemischt. Das Gemisch wird unter Schütteln bei 3 bar Druck 2 h hydriert. Abfiltrieren des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels liefert 320 mg Rohprodukt. Dieses wird durch Chromatographie an Kieselgel unter Elution mit 1:1 Hexan/Ethylether gereinigt, um 300 mg der gewünschten 5-Hydroxy-Verbindung zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 2,10 (dd, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,80 (t, 1H), 6,40 (s, 2H), 6,50 (s, 1H).

Beispiel 31

4-N-Acetylcarboximido-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

A. p-Nitrophenyl-5-benzyloxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-carboxylat

Ein Gemisch von 3,3 g (7,53 mMol) 5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-carbonsäure, 5,0 g (21,3 mMol) p-Nitrophenyl-trifluoracetat und 100 ml trockenem Pyridin unter Stickstoff wird bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Das Pyridin wird im Vakuum abgezogen, Ethylether wird zum Rückstand gegeben und dies mit 1 n Natronlauge, Wasser, 10%iger Salzsäure, Salzlösung gewaschen, (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet und das Lösungsmittel zu 4,5 g rohem Öl abgedampft. Dieses

wird in Pentan aufgenommen und gekühlt, um 3,38 g Kristalle, Schmp. 87-87,5°C, zu erhalten.

B. 4-N-Acetylcarboximido-5-benzyloxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

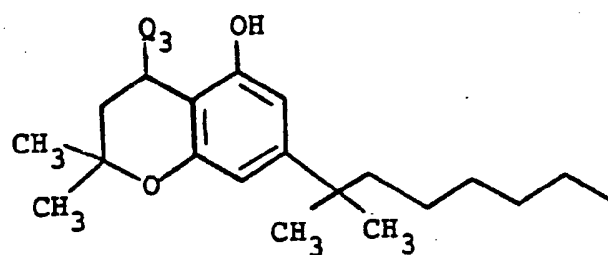
Zu 301 mg (5,1 mMol) Acetamid werden 35 ml trockenes THF gegeben und Stickstoff durch die Lösung geleitet, während 103 mg Natriumhydrid (99 %, 4,3 mMol) zugesetzt werden. Das anfallende Gemisch wird über Nacht unter Stickstoff gerührt, 400 mg (0,716 mMol) des im Teil A hergestellten p-Nitrophenylesters werden zugesetzt und es wird eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird auf Eis/Wasser gegossen, mit 10 % Salzsäure auf pH 3,0 eingestellt und mit Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte werden mit Salzlösung, gesättigter Natriumbicarbonatlösung, wieder mit Salzlösung gewaschen und (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels liefert 416 mg rohen Feststoff. Das Rohmaterial wird in Methylenchlorid aufgenommen, mit Natriumbicarbonatlösung, Salzlösung gewaschen, (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet und Lösungsmittel abgedampft, um 331 mg Schaum zu liefern. Nach Hexan-Zusatz fallen Kristalle aus, 249 mg. Ihre Behandlung mit heißem Hexan ergibt 216 mg nach Kühlen und Filtrieren, Schmp. 157-158°C.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 2,20 (2, 3H), 3,80 (t, 1H), 5,0 (s, 2H), 6,50 (s, 2H), 7,30 (s, 5H), 8,10 (s, 1H).

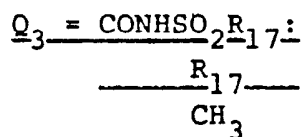
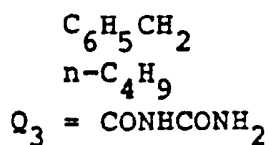
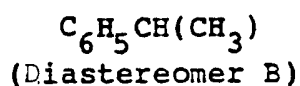
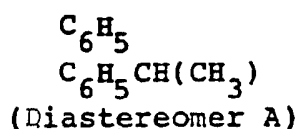
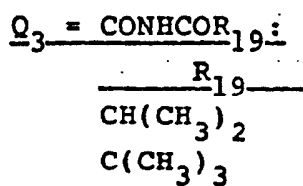
C. Das Produkt des obigen Teils B, 216 mg, 45 mg 5 % Pd/C und 25 ml Ethylacetat werden unter Wasserstoff bei Atmosphärendruck 2,5 h geschüttelt. Filtrieren und Einengen des Filtrats liefert 158 mg Produkt, Schmp. 146-147°C.

D. Wiederholen der obigen Arbeitsweise des Teils B mit dem geeigneten Amid der Formel  $\text{R}_{19}\text{CONH}_2$ , Sulfonamid der Formel  $\text{R}_{17}\text{SO}_2\text{NH}_2$  oder Harnstoff anstelle von Acetamid und Hydrieren des anfallenden Produkts nach der Methode des obigen Teils C liefert die entsprechenden Imido-Verbindungen der folgenden

Formel



worin  $Q_3$   $CONHCOR_{19}$ ,  $CONHSO_2R_{17}$  oder  $CONHCONH_2$  ist, und  $R_7$  und  $R_{17}$  wie nachfolgend angegeben sind.



# Bemerkung

M.P. 143-148°C.

Massenspektrum, m/e:  $M^+$  431  
Basis-Peak 360

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ) ppm (delta):  
4.05 (t, 1H), 6.50 (m, 2H),  
7.1 (s, 1H)

Schmp. 172-173°C.

Schmp. 141-146°C.

Massenspektrum, m/e:  $M^+$  479

$^1H$ -NMR ( $DCCl_3$ ) ppm (delta):  
3.85 (t, 1H), 4.3 (q, 1H),  
6.2 (m, 2H), 7.2 (s, 5H)

Schmp. 144-149°C

Massenspektrum, m/e:  $M^+$  479  
Basis-Peak 105

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ ) ppm (delta):  
3.90 (t, 1H), 4.40 (q, 1H),  
6.35 (m, 2H), 7.25 (s, 5H)

-

-

Schmp. 154-158°C

Massenspektrum, m/e:  $M^+$  390  
( $M-NH_3$ ) 373

Schmp. 155-156°C

Massenspektrum, m/e:  $M^+$  425  
Basis-Peak 303



### Beispiel 32

#### 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-hydroxamsäure

##### A. 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-carbonsäure

Ein Gemisch von 5,0 g 5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-carbonsäure (hergestellt nach der Methode des Beispiels 30, Teil A), 500 mg 5% Pd/C-Katalysator und 150 ml Ethylacetat wird 18 h nach der Arbeitsweise des Beispiels 28 hydriert. Nach Entfernen des Katalysators und Abdampfen des Lösungsmittels werden 4,25 g Schaum erhalten. Reinigen durch Kieselgelchromatographie und Elution mit 2:1 Hexan/Ethylether liefert 1,84 g Produkt, Schmp. 147-148°C.

##### B. p-Nitrophenyl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-carboxylat

Ein Gemisch von 4,25 g (12,3 mMol) des Produkts des Teils A, 8,67 g (37 mMol) p-Nitrophenyltrifluoracetat und 50 ml trockenem Pyridin wird 65 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird abgedampft, um Pyridin zu entfernen, und der Rückstand wird aufgearbeitet, wie in Beispiel 31, Teil A, beschrieben, um 5,085 g (88%) des gewünschten Esters zu erhalten;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 6,5 (m, 2H), 6,7 (s, OH), 7,0-7,3 (m, 2H), 8,0-8,3 (m, 2H).

C. Ein Gemisch von 43 mg (1,066 mMol) gepulvertem Natriumhydroxid in 10 ml Pyridin unter einer Stickstoffatmosphäre wird gerührt und zum Lösen erwärmt, dann auf 0°C gekühlt. Hierzu werden 111 mg (1,6 mMol) Hydroxylamin-Hydrochlorid gegeben und das Gemisch 15 min gerührt. Eine Lösung von 250 mg (0,533 mMol) des Produkts des Teils B in 3,0 ml Pyridin wird zugeetzt, das Gemisch kann sich auf Raumtemperatur erwärmen und

wird über Nacht gerührt. Das Pyridin wird abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen und (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels liefert 260 mg Rohprodukt, das auf eine Säule mit 30 g Kieselgel gebracht wird. Elution mit 1:1 Hexan/Ethylether für 10 Fraktionen, dann mit Ethylacetat zum Eluieren des gewünschten Produkts. Abdampfen des Lösungsmittels (Fraktionen 18 - 20) ergab 158 mg Titelverbindung. MS ( $\text{M}^+$  363);  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 6,20 (4H, 2 aromatisch,  $\text{NH}$ ,  $\text{OH}$ ), 10,0 (1H, tauscht aus mit  $\text{D}_2\text{O}$ ).

### Beispiel 33

N-2-Pyridyl-5-hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-carboxamid

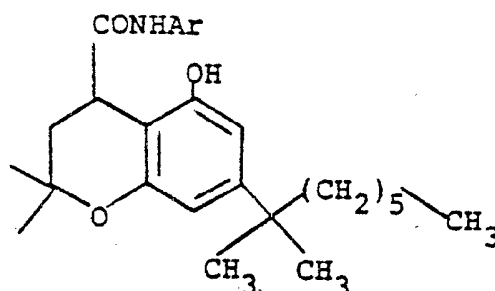
A. N-2-Pyridyl-5-benzyloxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-carboxamid

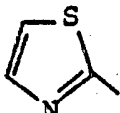
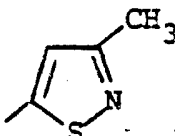
Ein Gemisch von 1,118 g (2,0 mMol) 4-Nitrophenyl-5-benzyloxy-2,2-dimethyl-7-(1,2-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-carboxylat, 376 mg (4,0 mMol) 2-Aminopyridin und 4 ml Pyridin wird in ein geschlossenes Rohr gebracht und 18 h auf 155-157°C erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das Rohr geöffnet, das Gemisch im Vakuum zur Trockne eingeengt, der Rückstand in Ethylether gelöst, mit 1 n Salzsäure (25 ml), 1 n Natronlauge (3 x 25 ml), Wasser (2 x 25 ml) und Salzlösung (25 ml) gewaschen. Die gewaschene Etherlösung wird (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet und Lösungsmittel abgedampft, um 966 mg Öl zu hinterlassen. Das Öl wird durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule unter Elution mit Hexan/Methylenchlorid (1:4), dann mit 15 % Ethylether in Methylenchlorid gereinigt. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt und Lösungsmittel im Vakuum abgezogen, um 823 mg (80 %) des gewünschten Amids zu ergeben.

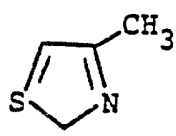
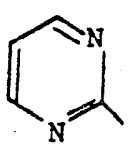
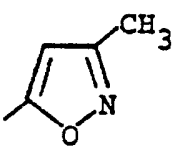
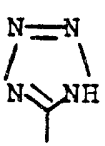
B. Ein Gemisch von je 691 mg des obigen Amids und 10 % Pd/C-

Katalysator, 1,08 g 1,4-Cyclohexadien und 25 ml trockenem Ethanol wird nach der Arbeitsweise des Beispiels 86 hydriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum werden 680 mg rohes, debenzyliertes Produkt erhalten. Dieses wird durch Säulenchromatographie an Kieselgel unter Elution mit Methylenchlorid, dann Methylenchlorid mit 10 % Ethylether und schließlich mit Ethylether alleine gereinigt, um 515 mg (90 %) debenzyliertes Material zu erhalten, das aus Ethylacetat/Hexan kristallisiert wird, um 398 mg (70 %) Produkt zu liefern, Schmp. 166-167°C, MS (m/e): 424 ( $M^+$ ), 119, Basis-Peak.

C. Unter Einsatz des geeigneten Amins,  $ArNH_2$ , anstelle von 2-Pyridylamin werden die folgenden Verbindungen nach der obigen Arbeitsweise erhalten.



<u>Ar</u>	<u>Schmp.°C.</u>	<u>Massenspektrum(m/e)</u>
	238.5-239	$M^+$ 430 Basis 127
	-	$M^+$ 534 Basis 91

<u>Ar</u>	<u>Schmp. °C</u>	<u>Massenspektrum (m/e)</u>
	208-209	M <sup>+</sup> 444 Basis 141
	-	M <sup>+</sup> 425 Basis 96
	-	-
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-	-
	-	-

#### Beispiel 34

5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-spiro[3,4-dihydro-2H-benzopyran-4,3'-pyrrolidin-2',5'-dion]

A. 5-Benzyl-4-ethoxycarbonylmethyl-4-methoxy-carbonyl-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

Unter wasserfreien Bedingungen und einer Stickstoffatmosphäre werden 5,31 ml 1,6-molares n-Butyllithium in Hexan in einen Kolben gebracht, der 80 ml trockenes THF bei -78°C enthält. Eine Lösung von 1,2 ml (848 mg, 8,4 mmol) frisch destillierten Diisopropylamins wird zugetropft und das anfallende Ge-

misch bei  $-78^{\circ}\text{C}$  3 h gerührt. Dann wird langsam eine Lösung von 3,1 g (6,85 mMol) Methyl-5-benzyloxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-carboxylat (Beispiel 30, Teil B) in 10 ml THF zugegeben und das anfallende Gemisch 3 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Hierzu werden 1,40 g (8,4 mMol) Ethylbromacetat gegeben und das Gemisch 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von Essigsäure abgeschreckt und kann sich auf Raumtemperatur erwärmen. Das Produkt wird nach der in Beispiel 3, Teil A, beschriebenen Arbeitsweise isoliert, um 2,89 g (78 %) des gewünschten Diesters,  $R_f$  0,29, Hexan/Ethyl-ether, 3:1, zu erhalten.

B. 5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-7-(1,1-dimethylheptyl)-spiro-[3,4-dihydro-2H-benzopyran-4,3'-tetrahydrofuran-2',5'-dion]

Ein Gemisch von 2,355 g (4,37 mMol) des Diesters des obigen Teils A, 17,5 g Ethylenglykol, 1 ml Wasser und 8,74 g Kaliumhydroxid wird unter Stickstoff bei  $150^{\circ}\text{C}$  2 h gerührt, kann sich dann abkühlen und wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Gemisch wird in 350 ml Eis/Wasser gegossen, mit 1 n Salzsäure auf pH 2-3 angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser, Salzlösung gewaschen, und (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum werden 2,0 g zurückbleibende Dicarbonsäure erhalten. In einem anderen Kolben werden 50 ml Essigsäureanhydrid unter einer Stickstoffatmosphäre gerührt, wobei auf Rückfluß ( $140^{\circ}\text{C}$ ) erwärmt wird. Hierzu wird über 5 min eine Lösung der Carbonsäure (2,0 g), gelöst in 10 ml Ethylacetat, getropft. Das anfallende Gemisch wird bei  $140^{\circ}\text{C}$  10 min gerührt, kann sich dann auf Raumtemperatur abkühlen. Das Lösungsmittel wird abgedampft, der Rückstand in Ethylether aufgenommen, mit Wasser, Salzlösung gewaschen und (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels liefert 1,9 g eines hellbraunen Feststoffs.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 3,15 Dublett, 5,1 Singulett, 6,25 Singulett und 7,3 Singulett; IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $1787\text{ cm}^{-1}$  (Anhydrid-C=O).

C. Ein Gemisch von 100 mg (0,209 mmol) des in Teil B erhaltenen Produkts und 125 mg (2,08 mmol) Harnstoff wird unter Stickstoff 20 min auf 200°C erwärmt und kann sich dann abkühlen. Das erstarrte Reaktionsgemisch wird in Ethylether gelöst, mit Wasser, Salzlösung gewaschen und (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels lieferte 67 mg des 5-Benzylethers der Titelverbindung, der in 15 ml Ethylacetat aufgenommen und über 50 mg 10% Pd/C-Katalysator hydriert wird. Der Katalysator wird abfiltriert, Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in Ethanol (15 ml) aufgenommen und wieder mit frischem Katalysator bei 2,5 bar Druck hydriert. Isolieren des Produkts durch Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels liefert 54 mg der festen Titelverbindung, Schmp. 105-120°C, die nach Umkristallisieren Kristalle vom Schmp. 141-143°C ergibt; MS,  $\text{M}^+$ , m/e 387; IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $1715\text{ cm}^{-1}$  (C = O).

#### Beispiel 35

5-Benzyl-2,2-dimethyl-7-(2-methylpropyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on

#### A. 3,5-Dihydroxyisobutylbenzol

Ein Gemisch von 66,2 g 1-Hydroxy-1-(3,5-dimethoxyphenyl)-2-methylpropan (aus der Umsetzung von 3,5-Dimethoxybenzaldehyd und Isopropylmagnesiumchlorid in Ethylether bei 0 - 5 °C) und 230 g Pyridin-Hydrochlorid wird unter Stickstoff bei 190°C 3,5 h erhitzt. Das anfallende Gemisch wird auf 30°C gekühlt, in 500 ml Eis/Wasser gegossen und das Gemisch mit 10 %iger Salzsäure (auf pH 3,0) angesäuert. Das saure Gemisch wird dreimal mit Ethylacetat extrahiert, die Extrakte mit Wasser, Salzlösung gewaschen (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingeengt, um 50,9 g eines zurückbleibenden Öls zu ergeben. Dieses wird in Methylenchlorid aufgenommen, filtriert und das Lösungsmittel abgedampft, um 43 g rohes 3,5-Dihydroxyisobutenylbenzol zu liefern, das durch Chromatographie an einer Kieselgelsäule (1200 g) unter Elution mit Gemisch

schen von Ethylether / Methylenchlorid gereinigt wird, um 31,9 g gereinigtes Olefin zu ergeben.  $^1\text{N-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 1,75 (d, 6H), 5,95 (s, 1H), 6,05-6,35 (m, 3H), 6,50 (s, 2H).

Zu 16 g dieses Olefins in 100 ml Ethylacetat werden 1,6 g 10 % Pd/C gegeben und das Gemisch bei 3 bis 4 bar 6 h hydriert. Isolieren des Produkts in üblicher Weise liefert 15,4 g Material, das in der nächsten Stufe eingesetzt wird.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 0,85 (d, 6H), 2,20 (d, 2H), 6,15 (s, 3H), 6,60 (s, 2H).

B. 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-(2-methylpropyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on

Ein Gemisch von 20,3 ml Methansulfonsäure und 1,0 g Phosphor-pentoxid unter Stickstoff wird auf 70°C erwärmt, und 2,1 g (12,7 mmol) des Produkts des Teils A in 5 ml Ethylether werden zugesetzt. Hierzu werden 1,27 g (12,7 mmol) 3,3-Dimethylacrylsäure gegeben und das Gemisch wird 15 min bei 70°C gehalten, dann in Eis/Wasser gegossen und mit Methylacetat extrahiert. Nach Waschen der Extrakte in Wasser und Salzlösung werden die Extrakte (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet und zu einem zurückbleibenden Öl eingeeengt. Reinigen an einer Kieselgelsäule unter Elution mit Methylenchlorid liefert 1,04 g des gewünschten Produkts,  $R_f$  0,75,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 2,30 (d, 2H), 2,65 (s, 2H), 6,10-6,25 (m, 2H), 11,6 (s, 7H).

C. Ein Gemisch von 2,0 g des Produkts des obigen Teils B, 50 ml Aceton und 5,55 g gepulvertem Kaliumcarbonat wird 5 min gerührt, und 1,38 g Benzylbromid werden zugesetzt. Das Gemisch wird 16 h bei Rückfluß gerührt, gekühlt, filtriert und das Filtrat eingeeengt, um ein Öl zu ergeben, das aus kaltem Hexan Kristalle liefert, Schmp. 77,5-78°C, 1,49 g.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 2,30 (d, 2H), 2,60 (s, 2H), 5,04 (s, 2H), 6,25 (s, 2H), 7,05-7,60 (m, 5H).

### Beispiel 36

#### 5-Benzylloxy-4-cyano-2,2-dimethyl-7-(2-methoxypropyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran

A. Nach der Arbeitsweise des Beispiels 26, Teil A, wird ein Gemisch aus 1,49 g (4,43 mMol) 5-Benzylloxy-2,2-dimethyl-7-(2-methylpropyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-on, 10 ml Benzol, 0,8 ml Trimethylsilylnitril, 30 mg Zinkjodid, 6 ml Pyridin und 3,5 g Phosphoroxychlorid in 5-Benzylloxy-4-cyano-2,2-dimethyl-7-(2-methylpropyl)-2H-benzopyran, 2,2 g, umgewandelt.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 2,25 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,23 (s, 2H), 7,05-7,60 (m, 5H).

B. Hydrieren des obigen Olefins nach der Methode des Beispiels 26, Teil B, unter Verwendung von 1,94 g Magnesiumspänen und 100 ml Methanol ergibt 12,3 g rohes Dihydronitril, das durch Kieselgelchromatographie unter Elution mit Ethylacetat/Methylenchlorid, 1:4, gereinigt wird. Die Produktfraktionen liefern 7,8 g der Titelverbindung.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 3,85 (t, 1H), 5,04 (s, 2H), 6,20 (s, 2H), 7,05 - 7,60 (m, 5H).

### Beispiel 37

#### 4-Nitrophenyl-5-benzylloxy-2,2-dimethyl-7-(2-methylpropyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-carboxylat

#### A. 5-Benzylloxy-2,2-dimethyl-7-(2-methylpropyl)-3,4-dihydro-benzopyran-4-carbonsäure

Ein Gemisch von 7,8 g (22,2 mMol) des Produkts des vorhergehenden Beispiels, 12,5 g KOH-Pellets und 200 ml Ethylenglykol wird nach der Arbeitsweise des Beispiels 30, Teil A, umgesetzt, um 8,25 g rohe Säure zu liefern, die durch Kieselgelchromatographie unter Elution mit Ethylether/Methylenchlorid, 1:4, Ether alleine und schließlich Methanol/Ethylether 1:9, gereinigt wird, Ausbeute 6,13 g, Kristalle aus Methylenchlorid/



Hexan, Schmp. 152-153°C.

B. Ein Gemisch von 3,0 g (8,15 mMol) der in Teil A erhaltenen Säure, 2,87 g (12,2 mMol) p-Nitrophenyl-trifluoracetat und 40 ml trockenem Pyridin wird bei Raumtemperatur 60 h gerührt. Das Pyridin wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 1 n Salzsäure (3 x 25 ml), 1 n Natronlauge (4 x 25 ml), Wasser, Salzlösung gewaschen und (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels liefert 4,0 g Rohprodukt als Schaum, der aus Methylenchlorid/Hexan kristallisiert wird, um 3,67 g Titelverbindung, Schmp. 125-126°C, zu ergeben.

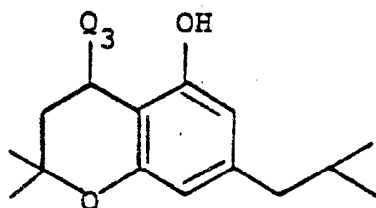
#### Beispiel 38

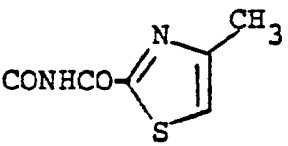
5-Hydroxy-2,2-dimethyl-7-(2-methylpropyl)-3,4-dihydro-2H-benzopyran-4-carbonsäure

Die Titelverbindung, Schmp. 185-187°C, wird durch katalytische Hydrogenolyse des entsprechenden, nach Beispiel 37, Teil A, zur Verfügung gestellten 5-Benzylethers unter Anwendung der oben beschriebenen Methoden erhalten.

#### Beispiel 39

A. Unter Anwendung der Methoden der Beispiele 31 und 33, aber ausgehend von dem in Beispiel 37 hergestellten p-Nitrophenylester und dem geeigneten Amid oder Harnstoff, werden die folgenden Verbindungen ebenso erhalten:



<u>Q<sub>3</sub></u>	<u>Schmp. °C</u>
CONHCOCH <sub>3</sub>	156-157
CONHCOCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	117-120
CONH <sub>2</sub>	206-207
CONHCOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-
CONH-tetrazol-5-yl	-
	-
CONHCOC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-
CONHCOCH <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-
CONHSO <sub>2</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-
CONHSO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-

#### Beispiel 40

A. Mit 3,3-Dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)-8-benzyloxy-1-tetralon (nach der US-PS 4 188 495) als Ausgangsmaterial in der Arbeitsweise des Beispiels 26, Teil A, ergibt sich eine quantitative Ausbeute des entsprechenden ungesättigten Nitrils, 8-Benzyloxy-1-cyano-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)-3,4-dihydronaphthalin als orange-farbenes Öl.

B. Das Öl aus dem vorstehenden Teil A wird nach der Arbeitsweise des Beispiels 26, Teil B, zum entsprechenden Tetralin, 8-Benzyloxy-1-cyano-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin, in 89 % Ausbeute als orange-farbenes Öl hydriert.

C. Das oben hergestellte Tetralin-nitril wird in Ethylenglykol mit Kaliumhydroxid nach der Arbeitsweise des Beispiels 30, Teil A, zur entsprechenden Säure, 8-Benzyloxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)-tetralin-1-carbonsäure, als weißer Schaum in 39 % Ausbeute hydrolysiert.

D. Ein Gemisch aus 1,6 g des Produkts des obigen Teils C, 20 ml Methanol und 320 mg 5% Pd/C-Katalysator wird bei 3 bar Druck 3 h hydriert und das Produkt durch Filtrieren und Abdampfen des Filtrats isoliert, um 1,2 g farblosen, festen Schaum zu ergeben, der ein zu 92,5 % reines Gemisch der Diastereomeren lt. HPLC-Analyse an einer Zobax Sil (eingetragenes Warenzeichen der E. I. duPont de Nemours and Co., Inc., Wilmington, Del.)-Säule, 2 % Isopropylalkohol in Hexan bei 1 ml/min, ist.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 0,8 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 1,2 (d, 4H), 1,74 (m, 6H), 2,5 (m, 4H), 3,7 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 6,1 (s, 2H), 7,1 (s, 5H), 8,1 (breites s, 1H), was mit der Struktur für 8-Hydroxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin-1-carbonsäure übereinstimmt.

E. Umsetzung der obigen Säure (3,14 mMol) mit p-Nitrophenyltrifluoracetat (3,45 mMol) in Pyridin (15 ml) nach der Methode des Beispiels 32, Teil B, ergibt 1,1 g (69 %) p-Nitrophenyl-8-hydroxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin-1-carboxylat als gelbes Öl.

F. Verwendung des Benzylethers des obigen Teils C bei der Arbeitsweise des obigen Teils E liefert p-Nitrophenyl-8-benzyl-oxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin-1-carboxylat als Öl in 90%iger Ausbeute; DC:  $R_f$  0,68 mit Hexan/Ethylacetat, 2:1, als Lösungsmittel.

#### Beispiel 41

##### 8-Hydroxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin-1-carboxamid

A. Umsetzen von 2,3 g (3,9 mMol) p-Nitrophenyl-8-benzyl-oxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)-tetralin-1-carboxylat in einem Überschuß an flüssigem Ammoniak bei  $-70^\circ\text{C}$  für 30 min und Abdampfen des überschüssigen Ammoniaks ergibt eine gelbe Paste, die nach Kieselgelchromatographie unter Elution mit 1:1 Ethylacetat/Hexan 730 mg Amid,  $R_f$  0,15 bei DC mit 2:1

Ethylacetat/Hexan-Lösungsmittelsystem, ergibt. Ausgangsmaterial (1,15 g) wird auch gewonnen.

B. Hydrierungen des Produkts des Teils A in 50 ml Methanol mit 400 mg 5% Pd/C-Katalysator bei 3 bar Druck für 4,5 h und Aufarbeiten in üblicher Weise liefern ein Rohprodukt, das an einer Kieselgelsäule mit 2:1 Ethylacetat/Hexan als Lösungsmittel gereinigt wird, um 130 mg der Titelverbindung, ein weißer Feststoff, Schmp. 155-157°C, zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 0,8 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,7 (m, 6H), 2,47 (m, 4H), 3,57 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 6,1 (d, 3H), 7,2 (s, 5H).

C. Umsetzen von 0,55 g (1,1 mMol) p-Nitrophenyl-8-hydroxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin-1-carboxylat in 10 ml Tetrahydrofuran mit einem Überschuß an Methylamin (Gas) bei Raumtemperatur, Eingießen des anfallenden Gemischs in 10%ige Salzsäure, Extrahieren mit Ethylacetat und Aufarbeiten in üblicher Weise liefert 0,50 g des N-Methylamids: N-Methyl-8-hydroxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin-1-carboxamid als Schaum.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 0,8 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 1,2 (d, 4H), 1,7 (m, 6H), 2,53 (m, 6H), 3,6 (m, 1H), 4,23 (m, NH), 6,2 (d, 2H), 7,13 (s, 5H).

#### Beispiel 42

#### 8-Hydroxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)-tetralin-1-carbonylharnstoff

Durch Umsetzen von 1,2 g (2 mMol) p-Nitrophenyl-8-benzyloxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin-1-carboxylat, 0,3 g (5 mMol) Harnstoff und 0,248 g (10 mMol) Natriumhydrid in 12 ml Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur für 1 h und Isolieren des Produkts nach der Methode des Beispiels 31, Teil B, und Abspalten der Benzylgruppe durch Hydrogenolyse nach der Arbeitsweise des Beispiels 31, Teil C, liefert die reine Titelverbindung in 36 % Gesamtausbeute.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 0,77 (s, 3H), 1,1 (m, 8H), 1,7 (m, 4H), 2,5 (m, 4H), 3,6 (m,

1H), 4,16 (m, 1H), 5,7 (s, 1H), 6,1 (s, 2H), 7,1 (s, 5H), 8,2 (s, 2H).

#### Beispiel 43

Umsetzen von 1,1 g (1,9 mMol) p-Nitrophenyl-8-hydroxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin-1-carboxylat, 1,0 g (17 mMol) Acetamid, 361 mg (15 mMol) Natriumhydrid in 70 ml Tetrahydrofuran nach der Methode des Beispiels 31, Teil B und C, liefert ebenso 8-Hydroxy -3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)-1-N-acetylcarboximid in 55 % Ausbeute als Schaum; <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) ppm (δ): 0,7 (s, 3H), 1,0 (s, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,6 (m, 6H), 2,3 (s, 3H), 2,5 (m, 4H), 3,73 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 6,1 (s, 2H), 7,1 (s, 5H), 8,5 (NH).

#### Beispiel 44

Ethyl-3-[8-hydroxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin-1-yl]-3-oxopropionat

Eine Lösung von 0,50 g (1 mMol) 8-Benzoyloxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin-1-carbonsäure in 5 ml Ethylether wird auf 0°C gekühlt, und 0,25 g (1,2 mMol) Phosphorpen-tachlorid werden zugesetzt. Das Gemisch wird 30 min bei 0°C, dann 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Abziehen des Ethers im Vakuum liefert das Säurechlorid, ein braunes Öl.

In einem anderen Kolben werden 0,5 ml (3,4 mMol) Diisopropylamin in 6 ml THF auf -78°C gekühlt, und 1,4 ml 2,1 m n-Butyllithium wird zugesetzt, und das Gemisch kann sich auf 0°C erwärmen und wird 30 min bei 0°C gerührt. Dann wird es auf -78°C gekühlt, und 0,30 ml (3,1 mMol) Ethylacetat (trocken, destilliert) werden zugegeben und das Gemisch wird 2,5 h bei -78°C gerührt. Hierzu wird das obige Säurechlorid in 2 ml Tetrahydrofuran gegeben, und das Gemisch wird 2 h bei -78°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser abgeschreckt, auf Raumtemperatur erwärmt, in 10%ige Salzsäure gegossen und das Gemisch mit Ethylether extrahiert. Die Extrakte werden mit

Wasser, Salzlösung gewaschen und (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels liefert 0,55 g gelbes Öl, das chromatographisch an Kieselgel mit 3:1 Hexan/Ethylether als Lösungsmittel gereinigt wird, um 0,13 g (24 %) des Benzylethers der Titelverbindung zu liefern, der nach der Methode des Beispiels 31, Teil C, zu 110 mg farblosem Öl hydriert wird, das durch Kieselgelchromatographie weiter gereinigt wird: 61 mg (56%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 0,8 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 1,2 (m, 7H), 1,7 (m, 5H), 2,53 (m, 4H), 3,5 (s, 2H), 3,8 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 6,13 (s, 2H), 6,5 (s, 1H), 7,13 (s, 5H). MS (m/e):  $\text{M}^+$  452.

#### Beispiel 45

##### 3-[8-Hydroxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin-1-yl]-3-oxopropionitril

Zu einer Lösung von 2,4 ml 2,1 m n-Butyllithium in 3,7 ml THF bei  $-78^\circ\text{C}$  wird eine Lösung von 0,26 ml (5 mMol) Acetonitril in 3,7 ml THF gegeben, und das Gemisch wird 1 h bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Eine Lösung von 1,1 g (2,0 mMol) p-Nitrophenyl-8-benzyloxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin-1-carboxylat in 3,7 ml THF wird zugesetzt, und es wird weitere 30 min bei  $-78^\circ\text{C}$  gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt, mit 7 ml 10%iger Salzsäure abgeschreckt und mit Ethylether extrahiert. Isolieren des Produkts wie im vorhergehenden Beispiel liefert 1,13 g rohen Benzylether, der 500 mg gereinigte Zwischenstufe nach Kieselgelchromatographie liefert: MS,  $\text{M}^+$ : 495.

Abspalten der Benzylgruppe durch Hydrogenolyse nach der Methode des Beispiels 31, Teil C, ergibt die reine Titelverbindung.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 0,8 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,2 (m, 5H), 1,7 (m, 4H), 2,5 (m, 4H), 3,5 (s, 2H), 4,0 (m, 2H), 6,1 (s, 2H), 7,1 (s, 5H).

#### Beispiel 46

##### 8-Hydroxy-1-trifluoracetylaminomethyl-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin

Zu einer Suspension von 114 mg (3 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml Ethylether bei Raumtemperatur wird eine Lösung von 1,36 g (3,0 mMol) 8-Benzoyloxy-1-cyano-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin in 10 ml Tetrahydrofuran gegeben und das Gemisch 2 h auf Rückfluß erwärmt. Nach dem Kühlen auf 0°C werden 30 ml Ether zugesetzt, und das Reaktionsgemisch wird durch Zugabe von 150 ml Wasser, 150 ml Natriumhydroxid abgeschreckt. Weitere 450 ml Wasser werden zugesetzt, das Gemisch wird 15 min gerührt, filtriert, mit Ether gewaschen und die abgetrennte organische Schicht (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet und auf etwa 50 ml Volumen eingeeengt. Zu dieser Lösung des rohen Amins werden 0,70 ml Triethylamin und 565  $\mu\text{l}$  (4,0 mMol) Trifluoressigsäureanhydrid über 15 min bei Raumtemperatur gegeben. Das Gemisch wird dann mit 50 ml Ether verdünnt und mit 10 %iger Salzsäure (25 ml), Wasser (25 ml), gesättigter Natriumbicarbonatlösung, Salzlösung gewaschen und (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet. Abdampfen des Lösungsmittels und Säulenchromatographie des Rückstands an Kieselgel unter Elution mit Methanol/Methylenchlorid, 1:9, ergibt 500 mg des Benzylethers der Titelverbindung, die nach der Methode des Beispiels 31, Teil C, debenzyliert wird, um 250 mg Öl zu ergeben. MS (m/e): 367, 337, 191, 91, 69.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 0,7 (s, 3H), 0,8 (s, 3H), 1,1 (d, 3H), 1,2-2,0 (m, 6H), 2,0-3,0 (m, 7H), 4,0 (m, 1H), 5,8-6,0 (m, 2H), 6,1 (NH), 7,0 (s, 5H).

#### Beispiel 47

##### 2-[8-Acetoxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin-1-yl]essigsäure

Zu einer Lösung von Natriummethylat, hergestellt aus 0,2 g Natriummetall und 32 ml Methanol, wird eine Lösung von 0,20 g

(0,53 mMol) des Lactons der 2-[8-Hydroxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)-tetralin-1-yl]essigsäure gegeben und das Gemisch 30 min gerührt. Das Methanol wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Eis gekühlt und eine kalte Lösung von 6,4 ml Acetylchlorid in 12,8 ml Ethylacetat zugesetzt und das anfallende Gemisch 15 min gerührt. Das Gemisch wird im Vakuum zur Trockne eingeeengt, der Rückstand in frischem Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser, Salzlösung gewaschen und (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet, um 0,30 g eines gelben Öls zu ergeben. Das Öl wird an einer Kieselgelsäule mit Gemischen von Methylenchlorid und Methanol als Elutionsmittel gereinigt, um 110 mg (47 %) der Titelverbindung zu ergeben.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 0,8 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 1,23 (d, 4H), 1,7 (m, 6H), 2,3 (s, 3H), 2,5 (m, 4H), 2,9 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 6,4 (s, 2H), 7,13 (s, 5H).

#### Beispiel 48

2-[8-Hydroxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin-1-yl]acetamid

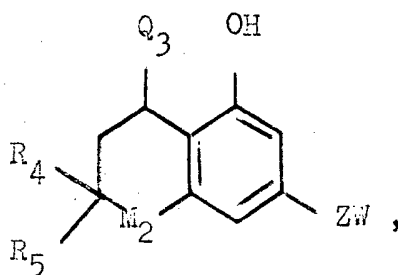
---

Eine Lösung von 0,76 g (2 mMol) 2-[8-Hydroxy-3,3-dimethyl-6-(5-phenyl-2-pentyloxy)tetralin-1-yl]essigsäure-lacton in 10 ml Ethylether wird zu einem Überschuß flüssigen Ammoniaks bei  $-30^\circ\text{C}$  gegeben und das Gemisch gerührt, wobei es sich über 2 h auf Raumtemperatur erwärmte. Abdampfen des Lösungsmittels lieferte einen festen weißen Rückstand, der in Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser, Salzlösung gewaschen und (über  $\text{MgSO}_4$ ) getrocknet wurde. Abdampfen des Lösungsmittels lieferte 800 mg (100 %) Titelverbindung, Schmp.  $67-72^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm ( $\delta$ ): 0,86 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 1,26 (d, 5H), 1,7 (m, 6H), 2,6 (m, 6H), 3,4 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 5,6 (m, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 6,2 (m, 2H), 7,2 (s, 5H).



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,


$R_4$  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

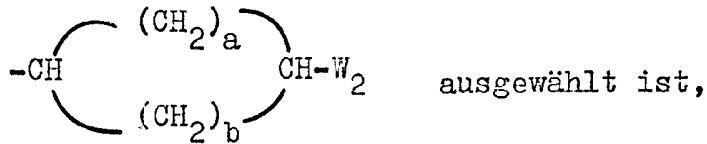
(a) Alkylen mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen,

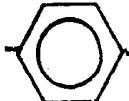
(b)  $-(Alk_1)_m-X-(Alk_2)_n-$ , worin  $(Alk_1)$  und  $(Alk_2)$  jeweils Alkylen mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen ist, mit der Maßgabe, daß die Summe der Kohlenstoffatome in  $(Alk_1)$  plus  $(Alk_2)$  nicht größer als 9 ist,  $m$  und  $n$  jeweils 0 oder 1 sind,  $X$  unter O, S, SO und  $SO_2$  ausgewählt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

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

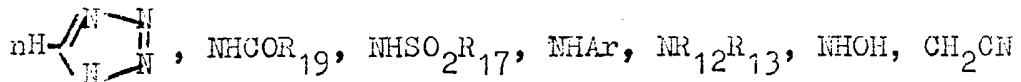
worin  $W_1$  unter Wasserstoff, Fluor und Chlor ausgewählt ist, und

97  
- 2 -



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

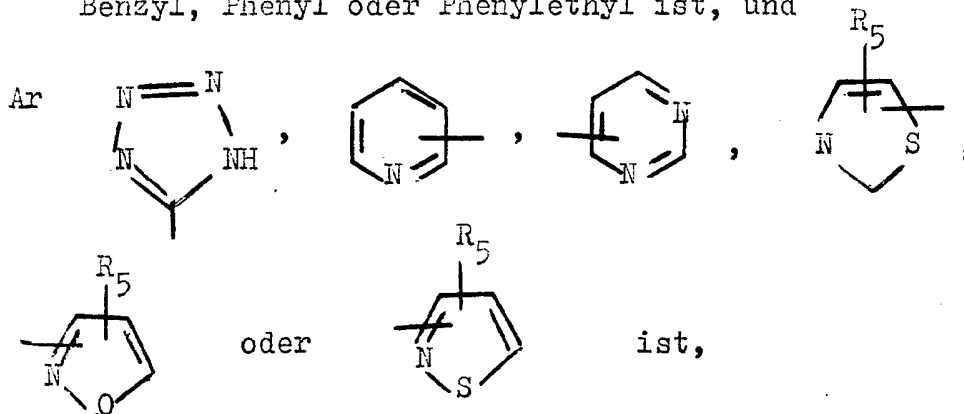
b 0 oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 ist, mit der Maßgabe, daß die Summe von a und b nicht größer als 5 ist und  $Q_3 \text{ COQ}_3'$  ist, worin  $Q_3'$  ein Vertreter aus der Gruppe



oder  $\text{CH}_2\text{COOR}_5$  und  $R_5$  Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist, für sich genommen  $R_{12}$  und  $R_{13}$  jeweils Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl sind, zusammengenommen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen, einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring aus der Gruppe Piperidino, Pyrrolidino, Morpholino, und N-Alkylpiperazino mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkylgruppe sind,

$R_{17}$  Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl ist,

$R_{19}$  Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl, Phenyl oder Phenylethyl ist, und

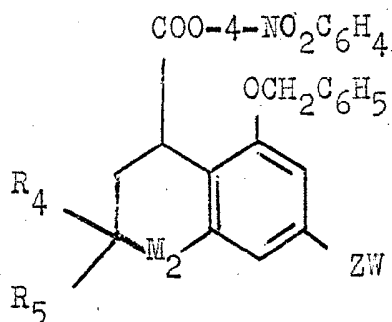


AP C 07 D/ 248 823/1  
62 193 11

98

- 3 -

gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der Formel HQ<sub>3</sub>' oder MetQ<sub>3</sub>',  
worin Met, Na, K oder Li ist, in Gegenwart von Lö-  
sungsmittel bei einer Temperatur von 20 bis 160 °C  
zusammengebracht und die anfallende Zwischenstufe  
nach an sich bekannten Methoden debenzyliert wird.