



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 296 684 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1  
Patentgesetz der DDR  
vom 27.10.1983  
in Übereinstimmung mit den entsprechenden  
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 311/16  
C 07 D 413/12  
A 61 K 31/365

## DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

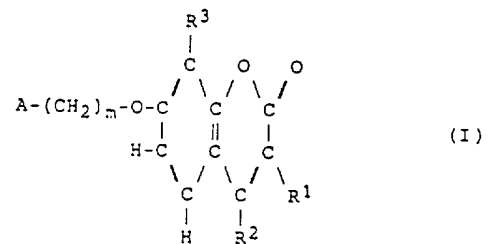
(21)	DD C 07 D / 343 171 3	(22)	31.07.90	(44)	12.12.91
(31)	1-198817 1-309558	(32)	31.07.89 28.11.89	(33)	JP

- (71) siehe (73)  
 (72) Fujimoto, Koichi; Shimoji, Yasuo; Kanazaki, Takuro; Twata, Nobuyoshi; Kubo, Yoshiko, JP  
 (73) Sankyo Company Limited, Tokyo, JP  
 (74) Strehl, Schübel-Hopf, Groening, Europäische Patentanwälte, Postfach 22 14 55, Maximilianstraße 54, W - 8000 München 22, DE

## (54) Cumarinderivate, deren Herstellung und Verwendung bei der Behandlung von zerebrovaskulären Krankheiten

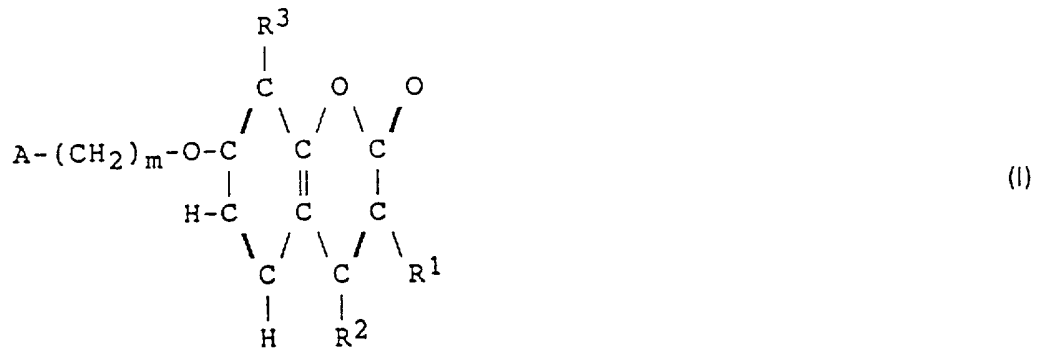
(55) Cumarinderivate; pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Cumarinderivate; Behandlung von kardiovaskulären Störungen

(57) Cumarinderivate der Formel (I), wobei: A eine Gruppe der Formel (II) oder (III); R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Wasserstoff, niedere Alkyl- oder Halogengruppen sind; R<sup>4</sup> Wasserstoff, eine niedere Alkyl- oder Aralkylgruppe ist; R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> Wasserstoff oder niedere Alkylgruppen; oder R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> zusammen Alkylen sind; und m 1 oder 2 ist und deren pharmazeutisch annehmbare Salze sind geeignet zur Behandlung kardiovaskulärer Störungen. Formeln (I) bis (III)



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I)



oder deren pharmazeutisch annehmbarer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß A eine Gruppe der Formel (II) oder (III) ist



R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gleich oder unterschiedlich sind und jede dieser Gruppen ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein Halogenatom ist, R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, diese Alkylgruppe nichtsubstituiert ist oder zumindest einen Substituenten aus den Arylgruppen mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen aufweist, wobei besagte Arylgruppe nichtsubstituiert ist oder zumindest einen der Substituenten (a), wie unten erläutert, aufweist, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> gleich oder unterschiedlich sind und jede dieser Gruppen ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder unterschiedlich sind und jede dieser Gruppen ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist oder R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> zusammen eine Alkylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen darstellen und m 1 oder 2 ist, wobei die **Substituenten (a)** die Bedeutung von Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Alkoxygruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Trifluormethylgruppen, Nitrogruppen, Cyanogruppen und Halogenatomen haben können, und das Verfahren folgende Stufen umfaßt:

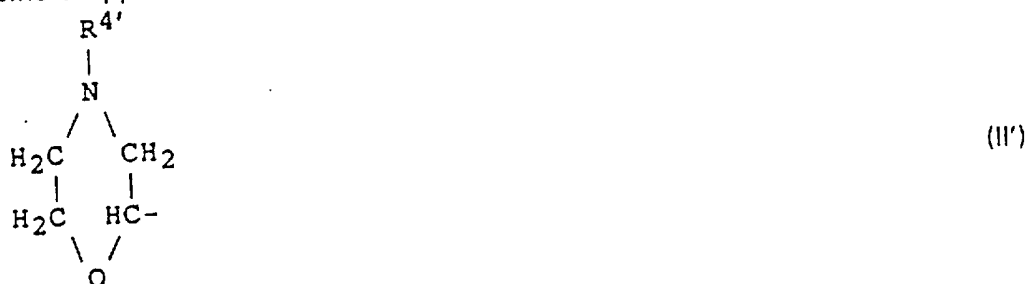
(a) Reagieren einer Verbindung der Formel (IV)



wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie oben definiert,  
mit einer Verbindung der Formel (V)



wobei m wie oben definiert, Y ein Halogenatom, eine Sulfonyloxygruppe oder eine Hydroxygruppe  
und A' eine Gruppe der Formel (II') oder (III') ist



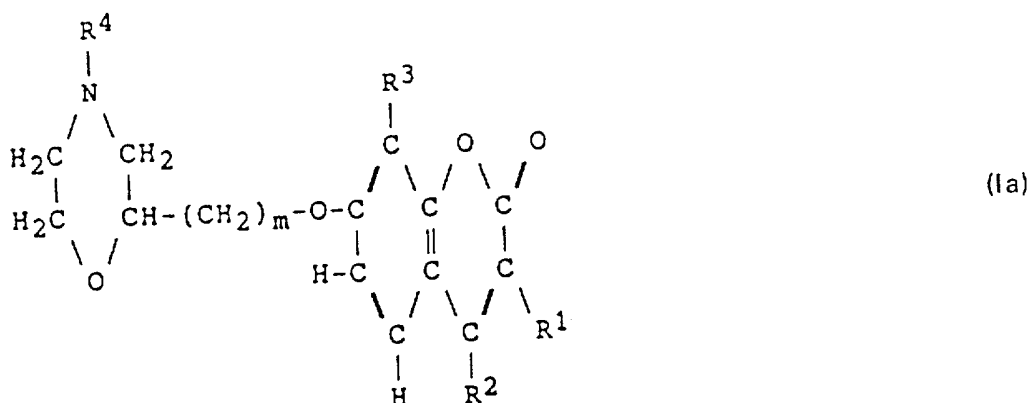
wobei R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> wie oben definiert, R<sup>4</sup> eine Amino-Schutzgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und diese Alkylgruppe nichtsubstituiert ist oder zumindest einen Substituenten aus den Arylgruppen mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen aufweist, wobei die Arylgruppe nichtsubstituiert ist oder zumindest einen der Substituenten (a), wie oben definiert, aufweist und R<sup>6'</sup> eine Aminoschutzgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und,

falls notwendig, eine der Stufen (b) oder (c),

(b) wenn A' besagte Gruppe der Formel (II') und R<sup>4'</sup> eine Aminoschutzgruppe oder A' besagte Gruppe der Formel (III') und R<sup>6'</sup> eine Aminoschutzgruppe ist, die Entfernung der Aminoschutzgruppe,

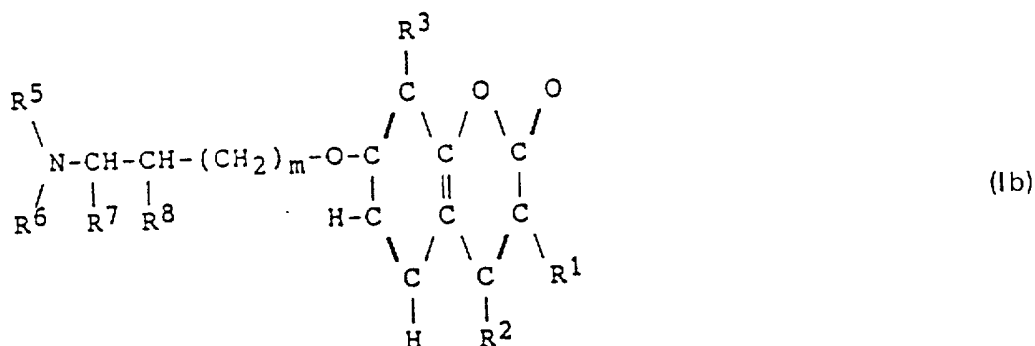
(c) wenn das Produkt eine Verbindung ist, in der eine oder beide Gruppen R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom, darstellen, die Alkylierung des Wasserstoffatoms und seine Umwandlung in eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, und wahlweise die Bildung eines Salzes.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei diese Verbindung die Formel (Ia) aufweist



wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  und  $m$  wie in Anspruch 1 erläutert sind.

3. Verfahren gemäß Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei  $m$  1 ist.
4. Verfahren gemäß Anspruch 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei  $R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine Propylgruppe, eine Isopropylgruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom ist.
5. Verfahren gemäß Anspruch 2 oder 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei  $R^2$  ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppen, eine Ethylgruppe, eine Propylgruppe oder eine Isopropylgruppe ist.
6. Verfahren gemäß Anspruch 2, 4 und 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei  $R^3$  ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe oder eine Isopropylgruppe ist.
7. Verfahren gemäß Anspruch 2 und 4 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei  $R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom ist,  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder unterschiedlich sind und je ein Wasserstoffatom und eine Methylgruppe sind und  $R^4$  ein Wasserstoffatom ist.
8. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei diese Verbindung die folgende Formel (Ib) hat



in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  und  $m$  wie in Anspruch 1 definiert sind.

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei  $R^7$  und  $R^8$  beide Wasserstoffatome sind.
10. Verfahren gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei  $R^5$  und  $R^6$  beide Wasserstoffatome sind.

11. Verfahren gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei  $R^5$  ein Wasserstoffatom und  $R^6$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.
12. Verfahren gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei  $R^5$  ein Wasserstoffatom und  $R^6$  eine Methylgruppe ist.
13. Verfahren gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei  $R^5$  und  $R^6$  gleich oder unterschiedlich und je eine Methyl- oder Ethylgruppe sind.
14. Verfahren gemäß Anspruch 8 und 10 bis 13, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei  $R^1$  ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Methylgruppe ist.
15. Verfahren gemäß Anspruch 8 und 10 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei  $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.
16. Verfahren gemäß Anspruch 8 und 10 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei  $R^3$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.
17. Verfahren gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei:  
 $R^1$  ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Methylgruppe,  
 $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,  
 $R^3$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist und  
 $R^5$  und  $R^6$  Wasserstoffatome sind.
18. Verfahren gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei  
 $R^1$  ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Methylgruppe ist,  
 $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,  
 $R^3$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist und  
 $R^5$  ein Wasserstoffatom ist und  
 $R^6$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.
19. Verfahren gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei  
 $R^1$  ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Methylgruppe ist,  
 $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist,  
 $R^3$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist,  
 $R^5$  ein Wasserstoffatom und  
 $R^6$  eine Methylgruppe ist.
20. Verfahren gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei  
 $R^1$  ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Methylgruppe ist,  
 $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist,  
 $R^3$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist und  
 $R^5$  und  $R^6$  gleich oder unterschiedlich und je eine Methyl- oder Ethylgruppe sind.
21. Verfahren gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei

- R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Methylgruppen sind,  
 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> Wasserstoffatome sind und  
 R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder unterschiedlich und jede Wasserstoffatome, Methylgruppen, Ethylgruppen  
 und Isopropylgruppen sind.
22. Verfahren gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die  
 Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz  
 dieser Verbindung hergestellt werden können,  
 wobei  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Methylgruppen sind,  
 R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom ist,  
 R<sup>6</sup> eine Methylgruppe ist und  
 R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder unterschiedlich sind und jede Wasserstoffatome, Methylgruppen,  
 Ethylgruppen und Isopropylgruppen sind.
23. Verfahren gemäß Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsteilnehmer und die  
 Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz  
 dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Methylgruppen sind,  
 R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> Methylgruppen sind und  
 R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> gleich oder verschieden sind und je Wasserstoffatome, Methylgruppen, Ethylgruppen  
 und Isopropylgruppen sind.
24. Verfahren gemäß Anspruch 1, in dem die Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so  
 gewählt werden, daß eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt  
 werden können, wobei m 1 ist.
25. Verfahren gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Reaktionsbedingungen und die  
 Reaktionsteilnehmer so gewählt werden, daß  
 3,4,8-Trimethyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarin;  
 3,4-Dimethyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarin;  
 3,4,8-Trimethyl-7-(4-methyl-2-morpholinyl)methoxycumarin;  
 7-(3-N,N-Dimethylaminopropoxy)-3,4,8-trimethylcumarin;  
 7-(3-Aminopropoxy)-3,4,8-trimethylcumarin und  
 7-(3-Aminobutoxy)-3,4,8-trimethylcumarin  
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz dieser Verbindungen hergestellt werden können.
26. Verfahren gemäß jedem der vorausgegangenen Ansprüche, **dadurch gekennzeichnet**, daß die  
 Reaktionsteilnehmer und die Reaktionsbedingungen so gewählt werden, daß eine Verbindung der  
 Formel (I) oder ein Salz dieser Verbindung hergestellt werden können, wobei R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> nicht  
 identisch und entweder eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe sind, wenn A eine Gruppe der  
 Formel (III) ist, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> alle Wasserstoffatome sind, R<sup>2</sup> eine Methylgruppe und m 1 ist.
27. Verfahren zur Herstellung einer Arzneimittelzusammensetzung zur Behandlung von  
 kardiovaskulären Störungen durch Mischen einer Verbindung der Formel (I), wie definiert in  
 Anspruch 26, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes dieser Verbindung mit einem  
 pharmazeutisch annehmbaren Träger- oder Streckmittel.

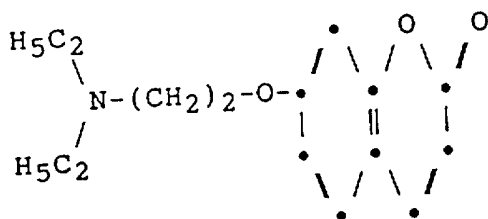
Die Erfindung betrifft den Einsatz einer bestimmten Gruppe von 7-(substituierten Alkoxy-)cumarin-Derivaten in der  
 medizinischen Behandlung von zerebrovaskulären Störungen und bietet Arzneimittelzusammensetzungen, die diese  
 Verbindungen enthalten. Weiterhin in der Erfindung vorgesehen sind bestimmte neue und brauchbare Verbindungen dieser  
 Gruppe sowie Verfahren für deren Herstellung.

Die bisher bekannten Verbindungen zur Behandlung zerebrovaskulärer Störungen lassen sich wie folgt in zwei Gruppen  
 klassifizieren: Eine Gruppe besteht aus Verbindungen, die die Hirndurchblutung verbessern, die andere Gruppe besteht aus  
 Verbindungen, die den Hirnstoffwechsel aktivieren. Verbindungen zur Verbesserung der Hirndurchblutung wie Nicardipin und  
 Pentoxifyllin verbessern die Hirndurchblutung durch Entspannen der glatten Muskulatur der Gehirnblutgefäße oder durch  
 Verbessern der Gehirnmikrozirkulation, was zu einer Verbesserung bei jeder Hirnfunktionsstörung führt. Verbindungen zur  
 Aktivierung des Hirnstoffwechsels wie Tiaprid und Indeloxazin verbessern die Mentalsymptome durch die Aktivierung der  
 nervenübertragenden Monoamin-Verbindungen wie Serotonin, Norepinephrin und Dopamin. Entwickelt wurden einige  
 Verbindungen, die beide der erwähnten Aktivitäten aufweisen, dennoch gibt es bis jetzt keine Verbindung dieser Art, die eine  
 ausreichende klinische Wirkung aufweist.

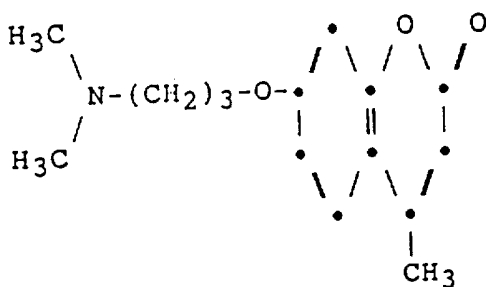
Bekannt sind die 7-(substituierten Alkoxy-)cumarin-Derivate als Gruppe, ebenso bekannt ist, daß diese Verbindungen gewisse  
 begrenzte therapeutische Wirkungen aufweisen, dennoch wurden sie bisher nicht zur Behandlung zerebrovaskulärer Störungen  
 vorgeschlagen. Bekannte Verbindungen sind in folgende Darlegungen enthalten: Indian J. Appl. Chem., 32 (1), 65-68 (1969)/  
 siehe Chem. Abs., 75, 20107s (1971); Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 9(3), 555-560 (1974)/siehe Chem. Abs., 82, 93490 r

(1975)/; UK Patent No. 1 524 260; Japanese Patent Application Kokai No. Sho. 45-23145; Indian J. Chem. Sect. B, 20B(2), 171-174 (1981)/siehe Chem. Abs., 95, 6981d (1981)/; Japanese Patent Application Kokai No. Sho. 42-4340; und PCT Publication No. WO 89/05289. Die in den bisherigen Veröffentlichungen dargelegten Beispiele von Verbindungen beinhalten die nachstehend gezeigten Verbindungen A bis F.

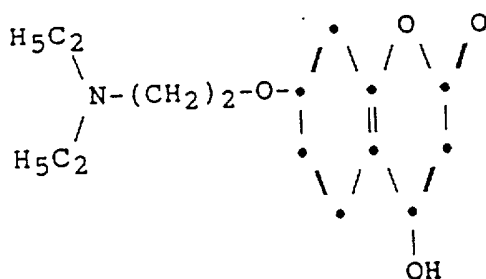
Compound A:



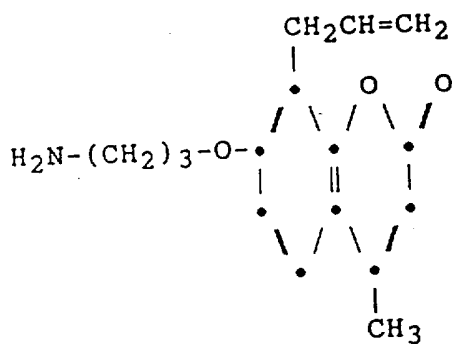
Compound B:



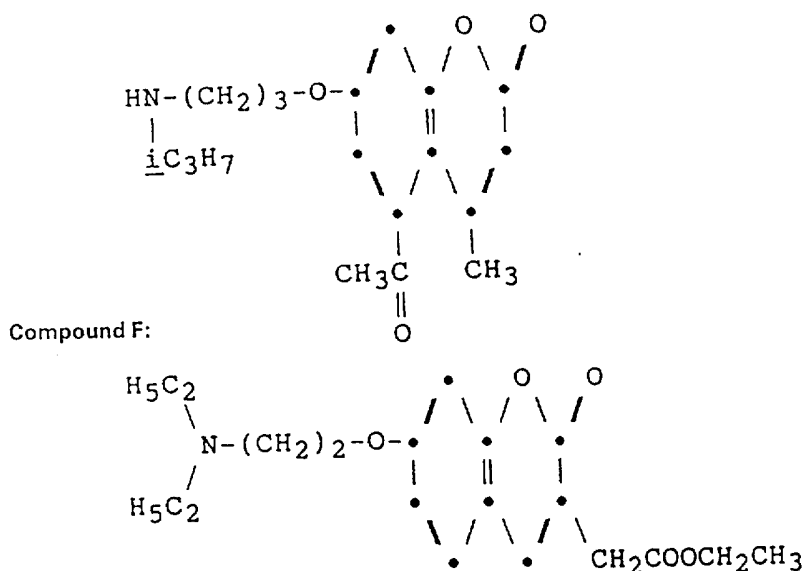
Compound C:



Compound D:



Compound E:



Die am stärksten relevante der bisherigen Veröffentlichungen ist Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 9(3), 555-560 (1974), in der bestimmte Verbindungen dargelegt werden, die wir für geeignet in der medizinischen Behandlung von zerebrovaskulären Störungen halten und deren Anwendung einen Teil dieser Erfindung darstellt. Dennoch wurde keine der diesbezüglichen früheren Verbindungen hinsichtlich der in dieser Erfindung angesprochenen Wirkung dargelegt.

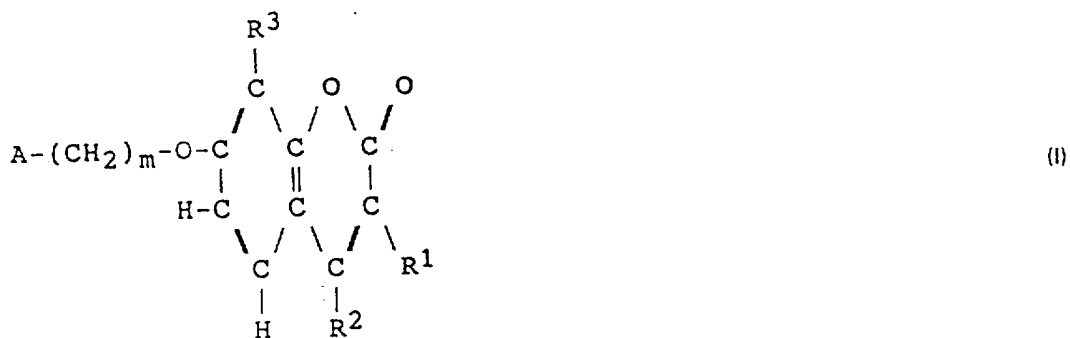
Unsere Entdeckung geht dahin, daß eine Gruppe von 7-(substituierten Alkoxy-)coumarin-Derivaten die Fähigkeit besitzt, die durch Ischämie induzierte Hyperviskosität des Blutes zu verstärken, eine Antireserpin-Wirkung zu zeigen und deshalb von Wert in der Behandlung von Patienten mit zerebrovaskulären Störungen, einschließlich z.B. Myokardinfarzierung und arteriosklerotischer Demenz, sein kann.

Ein Gegenstand dieser Erfindung ist demzufolge eine Gruppe von 7-(substituierten Alkoxy-)coumarin-Derivaten für die medizinische Behandlung von zerebrovaskulären Störungen.

Ein weiterer Gegenstand dieser Erfindung sind bestimmte neue 7-(substituierte Alkoxy-)coumarin-Derivate als neue erfindungsgemäße Verbindungen.

Weitere Gegenstände und Vorzüge dieser Erfindung werden in der weiteren Beschreibung offensichtlich.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben deshalb folgende Formel (I):



in der:

A eine Gruppe der Formel (II) oder (III) darstellt:





In den erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  oder  $R^8$  eine Alkylgruppe darstellen, hat diese 1 bis 4 Kohlenstoffatome und kann eine gerad- oder verzweigt-kettige Gruppe sein. Beispiele dieser Gruppen sind Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, sec-Butyl- und t-Butylgruppen, von denen die Methylgruppe bevorzugt ist. Wo  $R^1$ ,  $R^2$  oder  $R^3$  ein Halogenatom darstellt, kann das ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, vorzugsweise ein Fluor- oder Chloratom sein.

Wenn  $R^4$  eine Alkylgruppe mit einem Arylsubstituenten darstellt, d. h. eine Aralkylgruppe, dann kann der Alkylteil jede der oben genannten Alkylgruppen sein, jedoch vorzugsweise eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe, noch mehr bevorzugt eine Methyl- oder Ethylgruppe und am besten eine Methylgruppe. Der Arylteil weist 6 bis 10 Ringatome auf und ist vorzugsweise eine Phenyl-,  $\alpha$ -Naphthyl- oder  $\beta$ -Naphthylgruppe und stärker bevorzugt eine Phenylgruppe. Wenn insbesondere der Arylteil eine Phenylgruppe ist, kann es dort 2 oder mehr dieser Arylteile geben, jedoch ist ein solcher Arylteile bevorzugt. Beispiele von nichtsubstituierten Aralkylgruppen sind die Benzyl-, Phenethyl-, 1-Phenylethyl-, 3-Phenylpropyl-, 2-Phenylpropyl-, Benzhydryl- und  $\alpha$ -Naphthylmethylgruppen, von denen die Benzyl-, Phenethyl- und 3-Phenylpropylgruppen den Vorrang haben und die Benzylgruppe am meisten bevorzugt ist. Diese Gruppen können nichtsubstituiert oder durch zumindest einen der oben genannten Substituenten (a) substituiert sein. Beispiele von Substituenten (a) enthalten die oben angeführten Alkylgruppen, Alkoxygruppen entsprechend diesen erwähnten Alkylgruppen, Trifluormethylgruppen, Nitrogruppen, Cyanogruppen und Halogengruppen. Bevorzugt sind jedoch die nichtsubstituierten Gruppen.

Wenn  $R^7$  und  $R^8$  zusammen eine Alkengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen bilden, dann stellt die Gruppe der Formel (III) eine Cyclophenyl- ( $C_3$ -Alkylen) oder eine Cyclohexyl- ( $C_4$ -Alkylen)-Gruppe mit 2-Amino-Substituenten dar.

Alle Verbindungen dieser Erfindung, in denen A eine Gruppe der Formel (II) darstellt, sind neu, und diejenigen Verbindungen, die Verbindungen der Formel (Ia) enthalten, bilden für sich allein genommen einen Teil der Erfindung. Die Verbindungen der Formel (I), in denen A eine Gruppe der Formel (III) darstellt und  $R^5$  und  $R^6$  gleich und entweder eine Methylgruppe oder eine Ethylgruppe sind und  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^7$  und  $R^8$  Wasserstoffatome darstellen sowie  $R^2$  eine Methylgruppe und m gleich 1 ist, sind für sich kein Anspruch, jedoch geeignet in der medizinischen Behandlung von zerebrovaskulären Störungen.

Von den Verbindungen der Formel (Ia) sind folgende bevorzugt:

- (A) Die Verbindungen, in denen  $R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine Propylgruppe, eine Isopropylgruppe, ein Fluoratom oder ein Chloratom darstellt;
  - (B) die Verbindungen, in denen  $R^2$  ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine Propylgruppe oder eine Isopropylgruppe darstellt;
  - (C) die Verbindungen, in denen  $R^3$  ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe oder eine Isopropylgruppe darstellt;
  - (D) die Verbindungen, in denen  $R^4$  ein Wasserstoffatom darstellt;
- und besonders bevorzugt sind die Verbindungen, in denen:
- (E)  $R^1$  ein Wasserstoffatom, eine Methylgruppe, ein Fluoratom oder Chloratom darstellt,  $R^2$  und  $R^3$  gleich oder unterschiedlich sind und je ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellen und  $R^4$  ein Wasserstoffatom darstellt;
  - (F) m gleich 1 ist.

Von den Verbindungen der Formel (Ib) sind folgende bevorzugt:

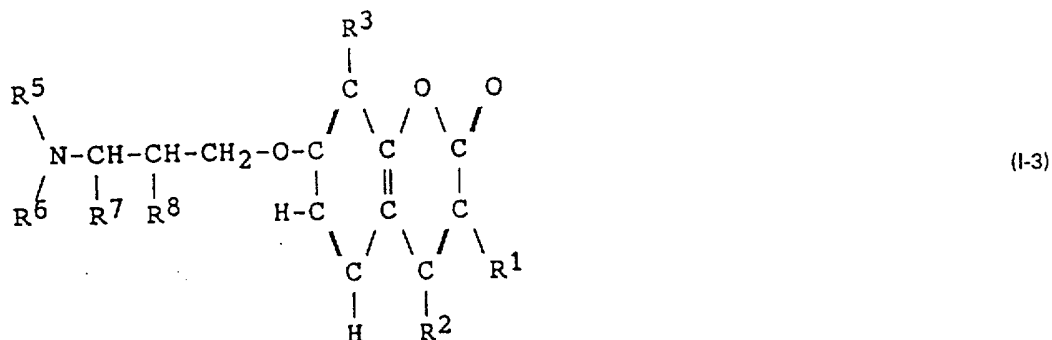
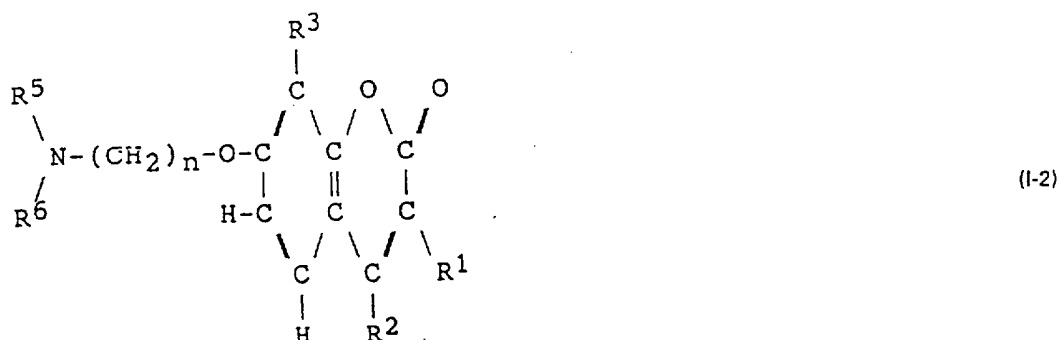
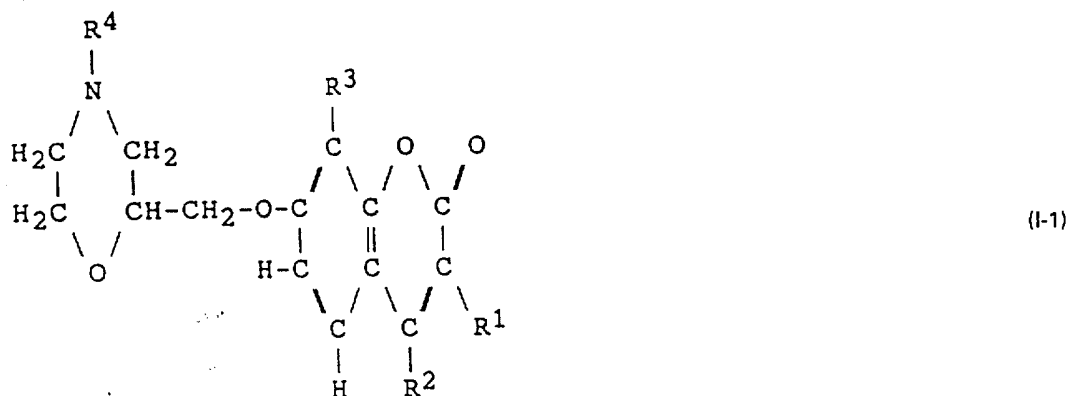
- (G) die Verbindungen, in denen sowohl  $R^5$  als auch  $R^6$  Wasserstoffatome darstellen;
- (H) die Verbindungen, in denen  $R^5$  ein Wasserstoffatom und  $R^6$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt; stärker bevorzugt sind die Verbindungen, in denen  $R^5$  ein Wasserstoffatom und  $R^6$  eine Methylgruppe darstellen;
- (I) die Verbindungen, in denen  $R^5$  und  $R^6$  gleich oder unterschiedlich sind und je eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellen;
- (J) die Verbindungen, in denen  $R^1$  ein Wasserstoffatom, ein Chloratom oder eine Methylgruppe darstellt;
- (K) die Verbindungen, in denen  $R^2$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt;
- (L) die Verbindungen, in denen  $R^3$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt.

Folgende Verbindungen der Formel (Ib) sind stärker bevorzugt:

- (M) die Verbindungen, in denen  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  Methylgruppen darstellen;  $R^5$  und  $R^6$  Wasserstoffatome darstellen und  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig aus der Gruppe ausgewählt wurden, die aus Wasserstoffatomen, Methylgruppen, Ethylgruppen und Isopropylgruppen besteht;
- (N) die Verbindungen, in denen  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  Methylgruppen darstellen;  $R^5$  ein Wasserstoffatom darstellt;  $R^6$  eine Methylgruppe darstellt und  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig aus der Gruppe ausgewählt wurden, die aus Wasserstoffatomen, Methylgruppen, Ethylgruppen und Isopropylgruppen besteht;
- (O) die Verbindungen, in denen  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  Methylgruppen darstellen;  $R^5$  und  $R^6$  Methylgruppen darstellen und  $R^7$  und  $R^8$  unabhängig aus der Gruppe ausgewählt wurden, die aus Wasserstoffatomen, Methylgruppen, Ethylgruppen und Isopropylgruppen besteht.

Obwohl die erfindungsgemäßen Verbindungen alle durch eine einzelne Allgemein-formel (I) dargestellt sind, können die Verbindungen in Form verschiedener Isomere in Abhängigkeit von der Art der Substituentengruppen existieren. Insbesondere die Verbindungen der Formel (Ia) können als zwei Arten optischer Isomere, in der R-Form und in der S-Form, auftreten, da die 2-Morpholinylmethoxygruppe das asymmetrische Kohlenstoffatom enthält; ebenso können die Verbindungen der Formel (Ib) als zwei oder vier Arten von optischen Isomeren auftreten, d. h. in der R-Form und in der S-Form, und zwar aufgrund des (der) asymmetrischen Kohlenstoffatom(e)s, wenn  $R^7$  und/oder  $R^8$  eine Alkylgruppe darstellt. Diese Erfindung umfaßt sowohl die einzelnen isolierten Isomere als auch deren Mischungen einschließlich der racemischen Gemische (die aus äquimolaren

Reagenzgemischen entstehen können). Bekanntlich weisen mitunter einige Verbindungen als Isomerenpaar eine größere Aktivität oder mehr wünschenswerte Eigenschaften als das andere Paar auf, und in diesem Fall ist es angebracht, das bessere Isomer allein zu nutzen. Bei Bedarf können andererseits die Verbindungen als Gemisch von zwei oder mehr Isomeren verwendet werden, ohne daß daraus ein Nachteil erwächst. Wenn einzelne Isomere erforderlich sind, lassen sich diese durch nachfolgend erläuterte und mit Beispielen belegte stereospezifische Syntheseverfahren herstellen. Abweichend davon können Gemische der erfindungsgemäßen Verbindungen hergestellt und anschließend durch herkömmliche Trennverfahren abgesondert werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten ein basisches Stickstoffatom und können deshalb Salze mit geeigneten Säuren bilden. Es gibt im Grunde genommen keine Einschränkung hinsichtlich der Art der zur Bildung dieser Salze verwendeten Säuren. Wenn jedoch das entstehende Salz zu therapeutischen Zwecken Verwendung finden soll, macht es sich erforderlich, daß das Salz pharmazeutisch annehmbar ist, was bekanntlich bedeutet, daß die Wirkung nicht reduziert (oder unannehmbar reduziert) wird bzw. keine erhöhte Toxizität (oder unannehmbar erhöhte Toxizität) im Vergleich zur freien Base vorliegt. Bei Verwendung dieses Salzes für andere Zwecke, z. B. als Zwischenprodukt bei der Herstellung einer anderen und möglicherweise aktiveren Verbindung kommt diese Einschränkung nicht in Frage. Beispiele geeigneter Säuren sind: anorganische Säuren wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure; organische Carbonsäuren wie Oxalsäure, Milchsäure, Citronensäure, Weinsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, und anorganische Sulfonsäuren wie Methansulfonsäure. Beispiele spezifischer erfindungsgemäßer Verbindungen zeigen die folgenden Formeln (I-1) bis (I-3), in denen die Substituenten sind wie entsprechend erläutert in Tabelle 1 bis 3, d.h. Tabelle 1 betrifft Formel (I-1), Tabelle 2 Formel (I-2) und Tabelle 3 Formel (I-3).



In Tabelle 3 stellen die Verbindungen 3-11 und 3-12, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> zusammen entweder eine Trimethylengruppe oder eine Tetramethylengruppe dar, die mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, entweder einen Cyclopentanring oder einen Cyclohexanring bilden.

In den folgenden Tabellen werden Abkürzungen verwendet, die folgende Bedeutung haben:

Bu	Butyl
Et	Ethyl
Me	Methyl
iPr	Isopropyl

Tabelle 1

Cpd No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
1-1	H	H	H	H
1-2	H	Me	H	H
1-3	H	Me	Me	H
1-4	Me	Me	Me	H
1-5	Me	Me	H	H
1-6	Cl	Me	H	H
1-7	Me	Me	Me	Me
1-8	Et	Me	Me	H
1-9	Et	Me	H	H
1-10	iPr	Me	Me	H
1-11	iPr	Me	H	H
1-12	Bu	Me	Me	H
1-13	Bu	Me	H	H
1-14	H	Pr	H	H

Tabelle 2

Cpd No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	n
2-1	Me	Me	Me	H	Me	3
2-2	Me	Me	Me	H	Me	4
2-3	Cl	Me	Me	H	Me	3
2-4	Cl	Me	Me	H	Me	4
2-5	Me	Me	Me	H	Et	3
2-6	Me	Me	Me	H	Et	4
2-7	Me	Me	H	H	Me	3
2-8	Me	Me	H	H	Me	4
2-9	H	Me	Me	H	Me	3
2-10	H	Me	Me	H	Me	4
2-11	H	Me	H	H	Me	3
2-12	H	Me	H	H	Me	4
2-13	H	H	Me	H	Me	3
2-14	H	H	Me	H	Me	4
2-15	Me	H	H	H	Me	3
2-16	Me	H	H	H	Me	4
2-17	H	H	H	H	Me	3
2-18	H	H	H	H	Me	4
2-19	Me	Me	Me	H	iPr	3
2-20	Me	Me	Me	H	iPr	4
2-21	F	Me	Me	H	Me	3
2-22	F	Me	H	H	Me	3
2-23	Me	Me	Me	Me	Me	3
2-24	Me	Me	Me	Me	Me	4
2-25	F	Me	Me	Me	Me	3
2-26	Me	Me	Me	Me	Et	3
2-27	Me	Me	Me	Et	Et	3
2-28	Me	Me	H	Me	Me	3
2-29	Me	Me	H	Me	Me	4
2-30	Me	Me	Me	H	H	3
2-31	Me	Me	Me	H	H	4
2-32	Me	Me	H	H	H	3
2-33	Me	Me	H	H	H	4

Tabelle 3

Cpd No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
3-1	Me	Me	Me	H	H	Me	H
3-2	Me	Me	Me	H	H	H	Me
3-3	Me	Me	Me	H	H	Et	H
3-4	Me	Me	Me	H	H	Et	Et
3-5	Me	Me	Me	H	H	iPr	H
3-6	Me	Me	Me	H	H	H	iPr
3-7	Me	Me	Me	H	Me	Me	H
3-8	Me	Me	Me	Me	Me	Me	H
3-9	Me	Me	Me	H	Me	Me	Me
3-10	Me	Me	Me	H	Me	Et	H
3-11	Me	Me	Me	H	H		
3-12	Me	Me	Me	H	H	-C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> -	
3-13	Me	Me	H	H	H	-C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> -	
3-14	H	Me	Me	H	H	Me	H
3-15	H	H	H	H	H	Me	H
3-16	H	Me	H	H	H	Me	H
3-17	H	Et	H	H	H	Me	H
3-18	Et	Me	H	H	H	Me	H
3-19	Et	Me	Me	H	H	Me	H
3-20	H	Me	Et	H	H	Me	H
3-21	Me	Me	Et	H	H	Me	H
3-22	Me	Me	Me	H	H	H	Et
3-23	Me	Me	Me	H	H	Me	Et

Von den zuvor aufgeführten Verbindungen sind folgende bevorzugt:

1-1, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-7, 2-1, 2-2, 2-5, 2-7, 2-23, 2-24, 2-28, 2-30, 2-31, 2-32, 3-1, 3-2, 3-5, 3-7, 3-8 und 3-11. Noch stärker bevorzugt sind folgende Verbindungen:

1-1, 1-2, 1-4, 1-5, 1-7, 2-1, 2-23, 2-30, 3-1, 3-5, 3-8 und 3-11.

Die am meisten bevorzugten Verbindungen sind folgende:

- 1-4. 3,4,8-Trimethyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarin;
- 1-5. 3,4-Dimethyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarin;
- 1-7. 3,4,8-Trimethyl-7-(4-methyl-2-morpholinyl)methoxycumarin;
- 2-23. 7-(3-N,N-Dimethylaminopropoxy)-3,4,8-trimethylcumarin;
- 2-30. 7-(3-Aminopropoxy)-3,4,8-trimethylcumarin und
- 3-1. 7-(3-Aminobutoxy)-3,4,8-trimethylcumarin.

Ebenso bevorzugt sind pharmazeutisch annehmbare Salze der obigen Verbindungen, insbesondere Hydrochloride und Fumarate.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich mit einer Vielzahl von bekannten Verfahren für Verbindungen dieser Art herstellen. Allgemein gesagt, lassen sich die Verbindungen wie folgt herstellen:

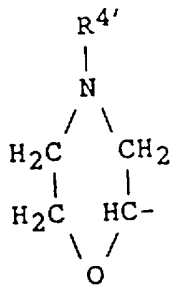
(a) durch Reaktion einer Verbindung der Formel (IV):



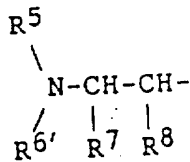
(wobei R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> wie oben erläutert) mit einer Verbindung der Formel (V):



(wobei m wie oben erläutert, Y ein Halogenatom, eine Sulfonyloxygruppe oder eine Hydroxygruppe und A' eine Gruppe der Formel (II') oder (III') darstellt:



(II')



(III')

(wobei R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> wie oben erläutert, R<sup>4'</sup> eine Amino-Schutzgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und diese Alkylgruppe nichtsubstituiert ist oder zumindest einen Substituenten aus der Gruppe aufweist, die aus Arylgruppen mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder zumindest einen Substituenten aus der Gruppe aufweist, die aus den Substituenten (a), wie oben erläutert, besteht, und R<sup>6'</sup> eine Amino-Schutzgruppe oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt, und

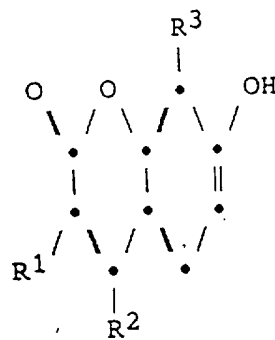
bei Bedarf durch Eliminieren der Amino-Schutzgruppe mit einer der Stufen (b) oder (c):

(b) wenn A' besagte Gruppe der Formel (II') und R<sup>4'</sup> eine Amino-Schutzgruppe bzw. besagte Gruppe der Formel (III') und R<sup>6'</sup> eine Amino-Schutzgruppe darstellen;

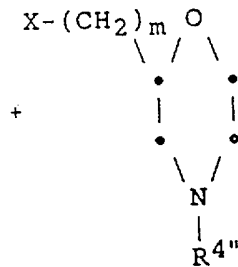
(c) wenn das Produkt eine Verbindung ist, in der R<sup>5</sup> oder R<sup>6'</sup> oder beide ein Wasserstoffatom darstellen, durch Alkylierung des Wasserstoffatoms zwecks Umwandlung in eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; und durch wahlweise Überführung des Produkts in ein Salz.

Genauer erläutert, lassen sich die bevorzugten Verfahren dieser Erfindung durch folgende Reaktionsschemata veranschaulichen:

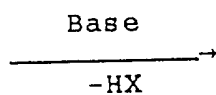
**Reaction Scheme A:**



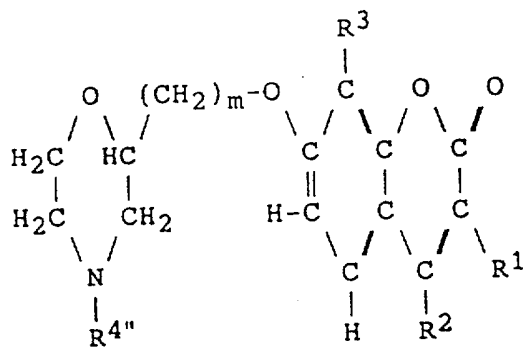
(IV)



(VI)

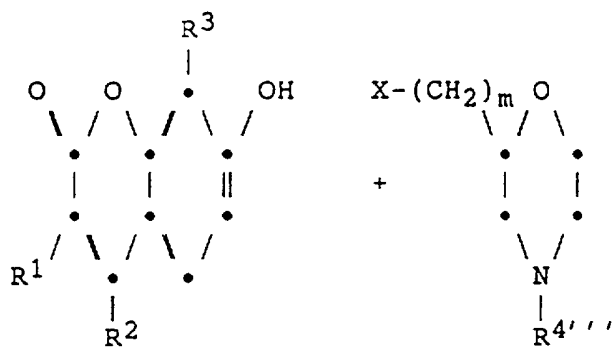


[Step A1]



(Ia')

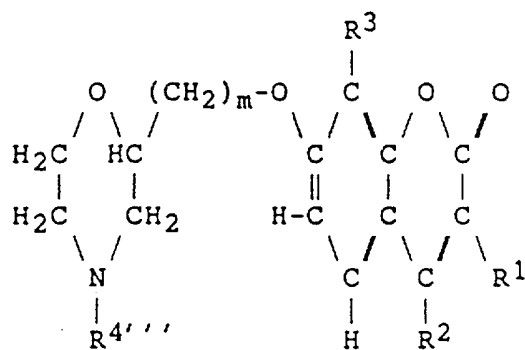
Reaction Scheme B:



(IV)

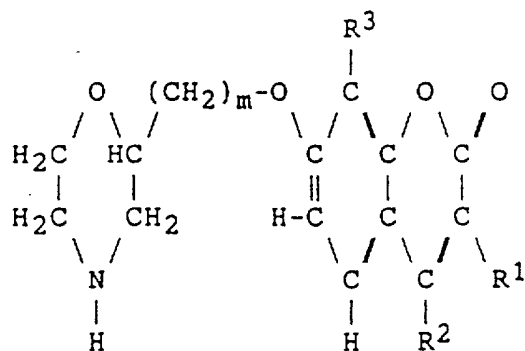
(VII)

Base  
 $\xrightarrow{-\text{HX}}$   
 [Step B1]



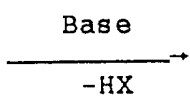
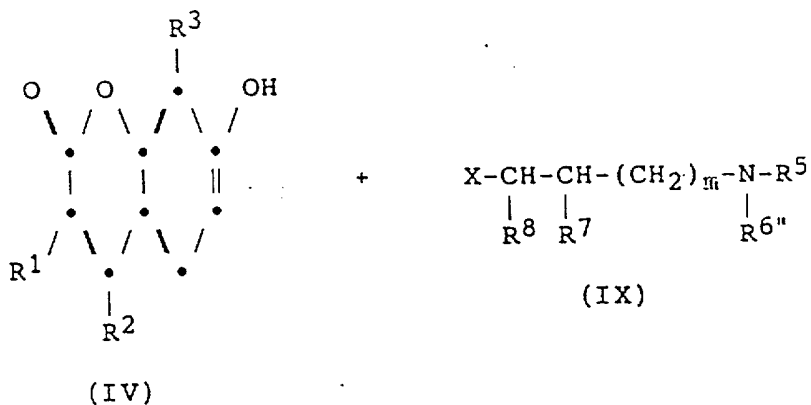
(VIII)

Deprotection  
 $\xrightarrow{\text{[Step B2]}}$

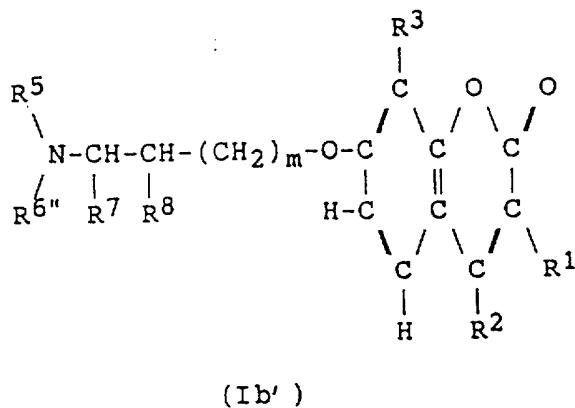


(Ia'')

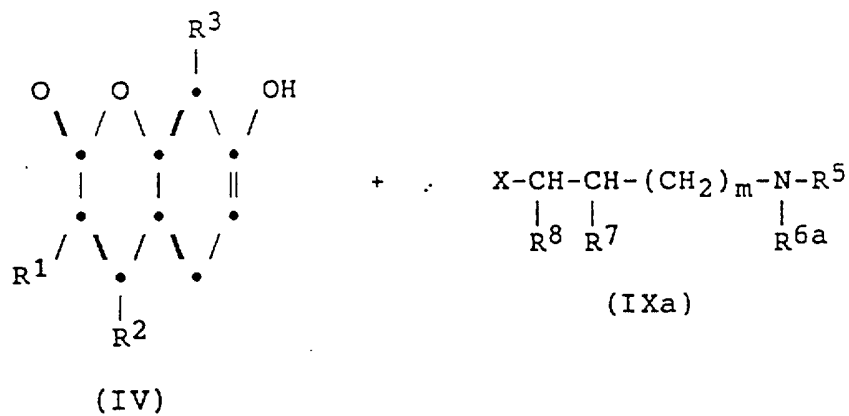
Reaction Scheme C:

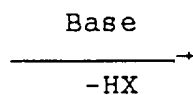


[Step C1]

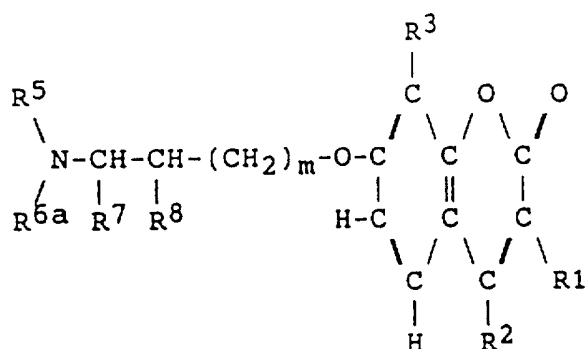


Reaction Scheme D:





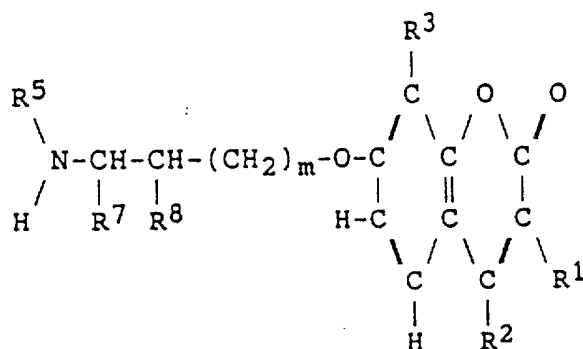
[Step D1]



Deprotection

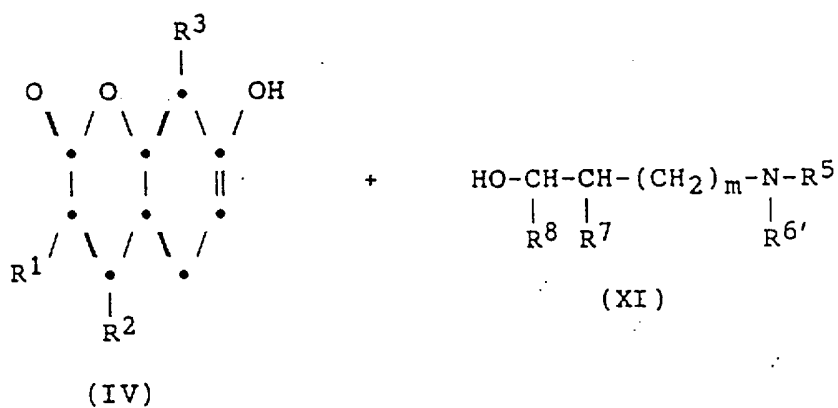
[Step D2]

(X)



(Ib'')

Reaction Scheme E:



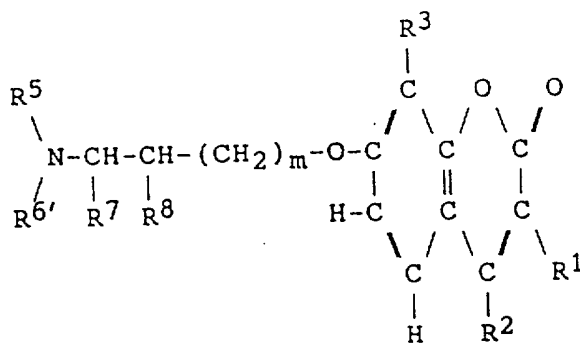
(IV)

(XI)

Dehydrating agent

$\xrightarrow[\text{-H}_2\text{O}]{} \rightarrow$

[Step E1]



(Ib''')

In der obigen Fassung der Formeln sind  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $m$  und  $R^{6'}$  wie oben erläutert;  $R^{4''}$  stellt eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen dar, wobei besagte Alkylgruppe nichtsubstituiert ist oder zumindest einen Substituenten aus der Gruppe aufweist, die aus Arylgruppen mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen besteht, wobei besagte Arylgruppe nichtsubstituiert ist oder zumindest einen Substituenten aus der Gruppe aufweist, die aus den Substituenten (a), wie oben erläutert, besteht;  $R^{4''}$  stellt eine Amino-Schutzgruppe dar;  $R^{6'}$  ist eine Alkylgruppe;  $R^6$  ist eine Amino-Schutzgruppe; und X stellt ein Halogenatom oder eine Sulfonyloxy-Gruppe dar.

Beispiele von Halogenatomen, die durch X oder Y dargestellt werden können, sind Chlor-, Brom- oder Iodatome. Beispiele für Sulfonyloxy-Gruppen, dargestellt durch X oder Y, sind Alkylsulfonyloxy-Gruppen wie Methylsulfonyloxy- und Ethylsulfonyloxy-Gruppen, sowie Arylsulfonyloxy-Gruppen wie Phenylsulfonyloxy-, 4-Methylphenylsulfonyloxy- und 4-Nitrophenylsulfonyloxy-Gruppen.

Es gibt keine besonderen Einschränkungen hinsichtlich der Art der Amino-Schutzgruppen, die in den oben genannten Reaktionen verwendet werden können, da die Gruppe im Verlauf der Reaktion eliminiert wird und somit keine Auswirkung auf das Endprodukt hat, da jede Gruppe die Amino-Gruppe vor unerwünschter Teilnahme an der Reaktion schützen kann. Beispiele von Amino-Schutzgruppen, die in der Reaktion Verwendung finden können, sind: Aralkylgruppen wie Benzyl-, p-Methoxybenzyl- und Triphenylmethylgruppen; Trialkylsilylgruppen wie die Trimethylsilyl- und die t-Butylmethylsilylgruppe; Acylgruppen wie die Formyl-, Acetyl- und Trifluoracetylgruppe; und Alkoxy-carbonyl-alkoxy-carbonylgruppen wie die Benzyloxycarbonyl-, die p-Nitrobenzyloxycarbonyl-, die Methoxycarbonyl-, die Ethoxycarbonyl- und die t-Butoxycarbonylgruppen, von denen die Acyl-, Alkoxy-carbonyl- und Aralkoxy-carbonylgruppen bevorzugt sind.

Die Stufen A 1, B 1, C 1 und D 1 der Reaktionsschemata A, B, C und D beinhalten im Grunde genommen die gleiche Reaktion, in der eine Hydroxyverbindung der Formel (IV) mit einem Halogenid oder Sulfonat der Formel (VI), (VII), (IX) oder (IXa) bzw. in Anwesenheit einer Base und eines reaktionsträgen Lösungsmittels reagiert.

Es gibt keine besonderen Einschränkungen hinsichtlich der Art des zu verwendenden Lösungsmittels, vorausgesetzt, daß es keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion oder auf die Reaktionsteilnehmer hat. Beispiele geeigneter Lösungsmittel sind: Kohlenwasserstoffe, insbesondere aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol oder Toluol, Ether wie Tetrahydrofuran und Dioxan, Ketone wie Aceton und Methylethylketon, Alkohole wie Methanol, Ethanol und t-Butanol, Amide wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und N-Methyl-2-Pyrrolidon, und Sulfoxid wie Dimethylsulfoxid. Bevorzugt dabei sind Ketone und Amide.

Auch hier gibt es keinerlei Einschränkungen hinsichtlich der Art der zu verwendenden Base, so daß sich jede für Reaktionen übliche Base gleichermaßen verwenden läßt, vorausgesetzt, sie hat keine nachteilige Wirkung auf andere Teile des Moleküls. Beispiele solcher Basen sind: Alkalimetallhydride wie Lithiumhydrid und Natriumhydrid, Alkalimetallalkoholate wie Natriummethylat, Natriumethylat und Kalium-t-Butylat sowie Alkalihydrogencarbonate wie Natriumhydrogencarbonat und Kaliumhydrogencarbonat und Alkalimetallcarbonate wie Natriumcarbonat und Kaliumcarbonat. Bevorzugte Alkalimetallhydride sind die Alkalimetallcarbonate.

Die Reaktion kann in einem großen Temperaturbereich ablaufen, wobei die exakte Reaktionstemperatur nicht das Entscheidende ist. Die Reaktion sollte am besten zwischen 0°C und 120°C (vorzugsweise zwischen 20°C und 80°C) erfolgen. Auch die Reaktionszeit darf stark variieren und hängt von vielen Faktoren ab, vor allem von der Reaktionstemperatur und von der Art der Reaktionsteilnehmer. Unter der Voraussetzung, daß die Reaktion unter den oben angeführten Bedingungen abläuft, ist eine Reaktionszeit von 1 bis 24h ausreichend.

Die entstehende Verbindung der Formel (Ia'), (VIII), (Ib') oder (X) kann bei Bedarf von der Reaktionsmischung auf beliebige Weise getrennt werden. Das kann z. B. in folgenden Stufen erfolgen: Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel wie Ethylacetat, Spülen des Extraktes mit Wasser, Trocknen, z. B. über wasserfreiem Natrium- oder Magnesiumsulfat und anschließendes Abdampfen des Lösungsmittels. Falls notwendig, kann die Verbindung mit verschiedenen herkömmlichen Verfahren weiter gereinigt werden, z. B. durch Rekristallisation oder mit verschiedenen chromatographischen Verfahren, vor allem durch Säulenchromatographie oder präparative Dünnschichtchromatographie. Die Verbindung kann ebenso in jeder folgenden Stufe ohne besondere Zwischenreinigung verwendet werden.

Die in dieser Stufe verwendete Ausgangsverbindung der Formel (IV) ist entweder eine bekannte Verbindung oder läßt sich leicht nach bekannten Verfahren herstellen, zum Beispiel wie beschrieben im Journal of Organic Chemistry 27, 3703 (1962). In Stufe B 2 und D 2 werden die Amino-Schutzgruppen bei Bedarf entfernt. Diese Trennreaktion kann auf jede bekannte Weise erfolgen, doch das genaue Verfahren hängt von der Art der zu entfernenden Schutzgruppe ab. Zum Beispiel können Aralkyl- und Aralkoxy-carbonylgruppen wie Benzyl- und Benzyloxycarbonylgruppen durch katalytische Reduktion bei Einsatz eines Palladium-Katalysators entfernt werden; Triphenylmethylgruppen, Trialkylsilylgruppen (wie die Trimethylsilylgruppe) und t-Butoxycarbonylgruppen lassen sich mit Hilfe einer Säure wie wäßriger Essigsäure, Chlorwasserstoff-Dioxan oder Hydrogenchloridacetat entfernen, und Acylgruppen (wie Formyl-, Acetyl- und Trifluoracetylgruppen) sowie Alkoxy-carbonyl-

und Aralkyloxycarbonylgruppen (wie die Benzoyloxycarbonylgruppe) können bei Verwendung eines Alkalis wie Natriummethylat, Natriumethylat, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid entfernt werden; Trialkylsilylgruppen wie die t-Butylmethylsilylgruppe lassen sich unter Verwendung einer Verbindung entfernen, die Fluorionen erzeugen kann. Es gibt keine besonderen Einschränkungen hinsichtlich der Art des Lösungsmittels, das zur Entfernung der Schutzgruppen in der Reaktion verwendet wird, vorausgesetzt, es hat keine nachteiligen Auswirkungen auf die Reaktionen oder auf die Reaktionsteilnehmer. Beispiele geeigneter Lösungsmittel sind: Wasser, Alkohole wie Methanol und Ethanol, niedere Fettsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran und Dioxan, Ester wie Ethylacetat sowie Halogenkohlenwasserstoffe, insbesondere aliphatische Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenechlorid. Die Reaktionen können in einem großen Temperaturbereich ablaufen, und für die Erfindung ist nicht die genaue Reaktionstemperatur das Entscheidende. Die Reaktionen sollten am besten zwischen 0°C und 100°C (vorzugsweise bei Raumtemperatur bis 80°C) ausgeführt werden. Auch die Reaktionszeit kann stark variieren und hängt von vielen Faktoren ab, vor allem von der Reaktionstemperatur und von der Art der Reaktionsteilnehmer. Vorausgesetzt, daß die Reaktionen unter den oben erwähnten Vorzugsbedingungen ablaufen, ist eine Reaktionszeit von 30 min bis zu 24 h (vorzugsweise 1 bis 16 h) normalerweise ausreichend.

Nach Abschluß der Reaktion kann das Reaktionsprodukt in einem organischen Lösungsmittel wie Ethylacetat oder Diethylether in Form eines Salzes der Verbindung der Formel (I) durch Zugabe einer Säure wie Chlorwasserstoffsäure abgetrennt werden. Ebenso läßt sich das Reaktionsprodukt abtrennen, indem die Reaktionslösung alkalisch gemacht und dann die freie Verbindung der Formel (I) mit einem organischen Lösungsmittel wie Ethylacetat extrahiert wird. Bei Bedarf läßt sich die Verbindung weiter durch diverse herkömmliche Verfahren reinigen, z. B. durch Rekrystallisation oder durch verschiedene Chromatographie-Verfahren, vor allem durch Säulenchromatographie oder präparative Dünnschichtchromatographie.

In Stufe E; des Reaktionsschemas E reagiert eine Hydroxy-Verbindung der Formel (IV) mit einer  $\alpha$ -Amino- $\omega$ -hydroxy-Verbindung der Formel (XI) in Anwesenheit eines Entwässerungsmittels. Es gibt keine besonderen Einschränkungen hinsichtlich der Art des zu verwendenden Lösungsmittels, vorausgesetzt, es hat keine nachteiligen Auswirkungen auf die Reaktion oder auf die Reaktionsteilnehmer. Beispiele geeigneter Lösungsmittel sind: Kohlenwasserstoffe, insbesondere aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol und Toluol, Halogenkohlenwasserstoffe, insbesondere aliphatische Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenechlorid und 1,2-Dichlorethan, Ketone wie Aceton und Methyläthylketon und Amide, insbesondere Fettsäureamide wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und N-Methyl-2-pyrrolidon; von allen sind die Halogenkohlenwasserstoffe und die Amide besonders bevorzugt.

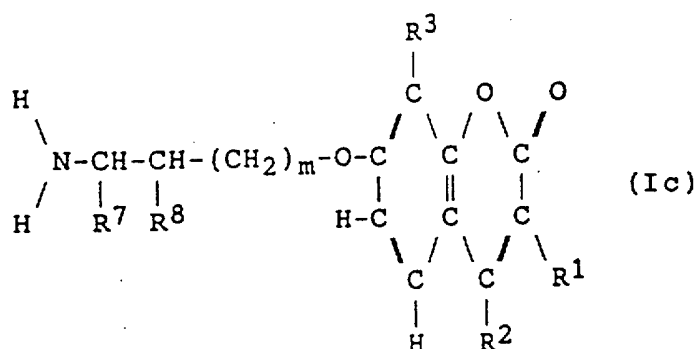
Die Reaktion kann in einem großen Temperaturbereich erfolgen, wobei die genaue Reaktionstemperatur nicht das Entscheidende für die Erfindung ist. Am besten sollte die Reaktion zwischen 0°C und 60°C, vorzugsweise zwischen 10°C und 30°C ablaufen. Auch die Reaktionszeit hängt von vielen Faktoren ab und kann stark variieren, vorausgesetzt, daß die Reaktion unter den oben erwähnten Vorzugsbedingungen abläuft, ist eine Reaktionszeit von 1 bis 24 h normalerweise ausreichend. Wenn R<sup>6</sup> eine Amino-Schutzgruppe ist, kann diese durch herkömmliche Reaktionen entfernt werden, wie oben beschrieben in bezug auf die Stufen B2 und D2.

Das gewünschte Produkt läßt sich auf herkömmliche Weise aus dem Reaktionsgemisch gewinnen, z. B. ganz einfach durch Erhöhung der Konzentration des Reaktionsgemisches. Die entstehende Verbindung kann bei Bedarf mit diversen herkömmlichen Verfahren gereinigt werden wie z. B. durch Rekrystallisation oder durch verschiedene Chromatographien, vor allem durch Säulenchromatographie, oder präparative Dünnschichtchromatographie.

Wie bereits dargelegt, können die erfindungsgemäßen Verbindungen als verschiedene optische Isomere existieren, und zwar wegen des asymmetrischen Kohlenstoffatoms in der 2-Morpholinylmethoxygruppe der Verbindung von Formel (Ia) oder wegen des (der) asymmetrischen Kohlenstoffatom(e)s, wenn R<sup>7</sup> und/oder R<sup>8</sup> eine Alkylgruppe in den Verbindungen der Formel (Ib) darstellen. Wenn die erfindungsgemäße Verbindung als Mischung optischer Isomere gewonnen wird, wird das Auflösungsvermögen erreicht durch Reaktion einer optisch aktiven Verbindung der Formel (VI), (VII) oder (IX) mit der Verbindung der Formel (IV) in Stufe A1, B1 oder C1 oder durch optische Auflösung nach Umwandlung der Verbindung von Formel (I) in ein Salz durch Reaktion mit einer optisch aktiven Säure, insbesondere einer Sulfonsäure oder Carbonsäure wie L- oder D-Campfersulfonsäure, L- oder D-Weinsäure oder mit einer acylierten L- oder D-Aminosäure.

Die Verbindungen der Formel (I) lassen sich in deren pharmazeutisch annehmbare Salze durch Behandlung auf herkömmliche Weise mit einer Säure umwandeln. Zum Beispiel läßt sich die Verbindung von Formel (I) auflösen in einem organischen Lösungsmittel wie Ethylacetat oder Methylenechlorid, und dann wird eine äquimolare Menge bzw. ein Auszug einer Säure wie Chlorwasserstoff-Dioxan zugegeben. Das Lösungsmittel läßt sich anschließend abdestillieren, und die entstehende Verbindung der Formel (I) erhält man in Form eines Salzes durch Kristallisation oder Verfestigung in einem organischen Lösungsmittel wie Diethylester oder Diisopropylether.

Eine Verbindung der Formel (Ib), in der eine Gruppe von R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom ist und die andere eine Alkylgruppe darstellt, läßt sich aus der entsprechenden Verbindung herstellen, in der beide Gruppen, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup>, Wasserstoffatome sind, sozusagen eine Verbindung der Formel (Ic):



(in der  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$ ,  $R^8$  und  $m$  wie oben erläutert), durch Alkylierung dieser Verbindung. Geeignete Alkylierungsverfahren enthalten eine Reduktionsreaktion mit einer Carbonylverbindung der Formel  $R^9R^{10}C=O$  (XII), wobei  $R^9$  und  $R^{10}$  gleich oder unterschiedlich sind und je ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellen, und durch Alkylierung mit einer Verbindung der Formel  $R^6-X$  (XIII), wobei  $R^6$  und  $X$  wie oben erläutert. In der Alkylierungs-Reduktionsreaktion entsteht eine Schiffsche Base durch Reaktion des Aminoalkoxycumarin-Derivats der Formel (Ic) mit der Carbonylverbindung der Formel (XII), und diese Schiffsche Base wird dann mit einem Reduktionsmittel reduziert (z. B. mit Natriumcyanoborhydrid) oder behandelt in katalytischer Reduktion in einer Wasserstoffatmosphäre und in Anwesenheit eines Reduktionskatalysators wie Raney-Nickel oder Palladium, vorzugsweise alles in einer einzelnen Stufe. Deshalb wird die Reaktion vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel (z. B. einem Alkohol wie Methanol oder Ethanol) und in Anwesenheit von Wasserstoff (vorzugsweise bei atmosphärischem oder überatmosphärischem Druck, z. B. bei 1 bis 5 at) zur katalytischen Reduktion oder in Anwesenheit eines Reduktionsmittels ausgeführt. Die Reaktion kann in einem großen Temperaturbereich stattfinden, und die genaue Reaktionstemperatur ist nicht entscheidend für die Erfindung. Am besten sollte die Reaktion zwischen  $0^\circ\text{C}$  und  $50^\circ\text{C}$  (vorzugsweise zwischen  $0^\circ\text{C}$  und Raumtemperatur) ausgeführt werden. Auch die Reaktionszeit hat einen großen Bereich und hängt von vielen Faktoren ab, vor allem von der Reaktionstemperatur und von der Art der Reaktionsteilnehmer. Dennoch ist in den meisten Fällen eine Reaktionszeit von 30 min bis 24 h normalerweise ausreichend.

Nach Abschluß der Reaktion kann die gewünschte Verbindung der Formel (Ib'), in der  $R^5$  ein Wasserstoffatom ist, vom Reaktionsgemisch durch mehrere bekannte und herkömmliche Verfahren abgetrennt werden. Wenn z. B. die Reaktion mit einer katalytischen Reduktion verläuft, wird das erreicht durch Abfiltrieren des Katalysators und durch anschließendes Kondensieren des Filtrats; bei Verwendung eines Reduktionsmittels besteht das geeignete Trennverfahren im Kondensieren der Reaktionslösung unter verringertem Druck und anschließender Extraktion des Rückstandes mit einem organischen Lösungsmittel wie Methylchlorid oder Ethylacetat.

Die Alkylierungsreaktion umfaßt die Reaktion der Verbindung von Formel (Ic) mit einer Verbindung der Formel  $R^6-X$  (XIII), wobei  $R^6$  und  $X$  wie oben erläutert, d. h. ein Alkylhalogenid oder Alkylsulfonat sind. Diese Reaktion erfolgt vorzugsweise in Anwesenheit eines reaktionsträgen Lösungsmittels und einer Base; die Reaktionsbedingungen ähneln denen bei der Reaktion der Verbindung von Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (XI) oder (XIa). Zur Herstellung einer Verbindung der Formel (Ib), in der nur eine der Gruppen  $R^5$  und  $R^6$  eine Alkylgruppe und die andere ein Wasserstoffatom ist, sollten ungefähr 1 Äquivalent der Verbindung von Formel (XIII) je Äquivalent der Verbindung von Formel (Ic) oder auf jeden Fall weniger als 2 Äquivalente verwendet werden; bei Verwendung von 2 oder mehr Äquivalenten der Verbindung von Formel (XIII) je Äquivalent der Verbindung von Formel (Ic), wird das Produkt vorrangig eine Verbindung der Formel (Ib), in der beide Gruppen,  $R^5$  und  $R^6$ , Alkylgruppen sind.

#### Biologische Wirksamkeit

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können das Ansteigen der Blutviskosität hemmend beeinflussen, was andererseits als Folge von Zerebralschämie auftritt; sie können ebenfalls eine starke Antireserpinwirkung haben. Deshalb sind die erfindungsgemäßen Verbindungen dazu gedacht, den Hirnstoffwechsel zu aktivieren sowie die Zirkulation anzuregen aufgrund ihrer monoaminaktivierenden Wirkung und der Fähigkeit zur Verbesserung der Mikrozirkulation.

In den folgenden Experimenten sind die erfindungsgemäßen Verbindungen durch die Nummer des Beispiels gekennzeichnet, in dem die Verbindung hergestellt wurde.

#### (1) Antireserpin-Wirkung

Als Versuchstiere kamen ddY-Mäusemännchen, Alter 4 Wochen, Masse je 22 bis 27 g, in Frage. Die Tiere wurden in zwei Gruppen zu je drei Mäusen unterteilt. Die zu testende Verbindung wurde in einer physiologischen Salzlösung gelöst oder suspendiert, d. h. in einer 0,5%igen CMC-Lösung (Carboxymethylcelluloselösung) bzw. in einer 1%igen Dimethylsulfoxidlösung, und 100 mg/kg Probenlösung wurden jeder Maus in der behandelten Gruppe oral verabreicht. Die Mäuse in der anderen Gruppe erhielten lediglich die Lösung ohne jeglichen Wirkstoff (Kontrollgruppe). Unmittelbar nach der Verabreichung erhielt jede Maus 2 mg/kg Reserpin subkutan. Nach 90 min wurde festgestellt, wie weit die Augenlider geschlossen waren (Lidptosis). Zur Bewertung der Ergebnisse erhielt eine Maus ohne Ptosis 0 Punkte, während eine Maus mit  $1/2$  bis  $1/3$  Ptosis einen Punkt und eine Maus mit  $2/3$  Ptosis und bis leicht geöffneten Augen 2 Punkte sowie eine Maus mit völlig geschlossenen Augen 3 Punkte erhielt. Die Stärke der Reserpinhemmung der Versuchsprobe wurde mit folgender Gleichung errechnet.

$$\text{Reserpin-Hemmungs-Rate (\%)} = \frac{\text{Punkte der Kontrollgruppe} - \text{Punkte der behandelten Gruppe}}{\text{Punkte der Kontrollgruppe}} \times 100$$

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 4

Test compound	Reserpine-inhibitory rate (%)
Compound of Example 1	86
Compound of Example 2	100
Compound of Example 3	100
Compound of Example 4	100
Compound of Example 8	100
Compound of Example 9	71
Compound of Example 10	77
Compound of Example 11	100
Compound of Example 15	100
Compound of Example 16	100
Compound of Example 17	100
Compound of Example 18	100
Compound of Example 19	100
Compound of Example 22	100
Compound of Example 23	100
Compound of Example 25	100
Compound of Example 26	100
Compound of Example 27	100
Compound of Example 28	100
Compound of Example 29	100
Compound of Example 30	100
Compound of Example 31	100
Compound of Example 32	100

Testverbindung	Reserpinhemmung (%)
Verbindung Beispiel 33	100
Verbindung Beispiel 34	100
Verbindung Beispiel 35	100
Verbindung Beispiel 36	100
Verbindung Beispiel 37	100
Verbindung Beispiel 40	100
Verbindung Beispiel 41	100
Verbindung Beispiel 42	100
Verbindung Beispiel 43	100

**(2) Hemmwirkung gegen Ansteigen der Blutviskosität nach Zerebralischämie**

Ausgewachsene Wistar-Rattenmännchen wurden in 2 Gruppen geteilt, jede Gruppe enthielt sechs Tiere. Die Versuchsprobe wurde in einer physiologischen Salzlösung bzw. in 0,5% CMC-Lösung gelöst oder suspendiert, dann wurden 100 mg/kg der Probe jedem Tier in einer Gruppe (behandelte Gruppe) oral verabreicht. Die Ratten in der anderen Gruppe erhielten lediglich die Lösung ohne jeglichen Wirkstoff (Kontrollgruppe). Unmittelbar nach der Verabreichung erhielten die Ratten je 40 mg/kg Pentobarbital intraperitoneal zwecks Anästhesierung. Die Ratte wurde auf dem Rücken liegend gehalten. Dann wurden 0,6 ml Blutprobe aus einer Seite der Drosselvene entnommen. Mit einem Blutviskosimeter (Biorheolyzer, Tokyo Keiki) wurde die Blutviskosität mit Schubwerten von 37,5/s, 75/s, 150/s und 375/s gemessen. Die gemeinsame Kopfarterie wurde auf beiden Seiten für 1 h unterbunden, damit eine unvollständige Zerebralischämie ausgelöst wurde; dann wurden 0,5 ml Blut aus der Drosselvene auf jeder Seite entnommen, damit die Blutviskosität wie oben erwähnt gemessen werden konnte. Die Hemmung des Ansteigens der Blutviskosität durch die Versuchsmedizin wurde mit folgender Gleichung für jeden Schubwert errechnet. Bei der Ausführung der Experimente wurden verschiedene erfindungsgemäße Verbindungen als auch bekannte Verbindungen wie Indeloxazinhydrochlorid verwendet.

$$\text{Hemmung des Anstiegs der Blutviskosität (\%)} = \frac{(\text{Ansteigen der Blutviskosität ausgelöst durch Unterbindung in der Kontrollgruppe (\%)}) - (\text{Anstieg der Blutviskosität ausgelöst durch Unterbindung in der behandelten Gruppe (\%)})}{(\text{Ansteigen der Blutviskosität durch Unterbindung in der Kontrollgruppe (\%)})} \times 10$$

Tabelle 5 zeigt die Ergebnisse.

Tabelle 5

Testverbindung	Ansteigen der Blutviskosität (%)			
	Schubwert/s			
	37,5	75	150	375
Verbindung Beispiel 1	57	47	59	79
Verbindung Beispiel 2	57	42	35	19
Verbindung Beispiel 3	65	63	76	71
Verbindung Beispiel 4	80	83	100	100
Verbindung Beispiel 8	72	70	81	100
Verbindung Beispiel 15	100	79	87	100
Verbindung Beispiel 16	97	75	79	95
Verbindung Beispiel 17	78	67	74	80
Verbindung Beispiel 18	69	55	71	91
Verbindung Beispiel 22	66	61	55	75
Verbindung Beispiel 29	96	88	90	98
Verbindung Beispiel 31	67	60	82	84
Verbindung Beispiel 34	76	79	86	100
Verbindung Beispiel 36	62	58	53	97
Verbindung Beispiel 37	77	85	77	100
Verbindung Beispiel 41	68	57	47	71
Verbindung Beispiel 43	72	53	64	83
Indeloxazinhydrochlorid (Kontrollmedikament)	55	47	52	79

Die obigen Ergebnisse zeigen, daß die Verbindungen der Formel (I) und deren pharmazeutisch annehmbare Salze zur Verbesserung der Hindurchblutung und des Hirnstoffwechsels eingesetzt werden können. Zu diesem Zweck können sie oral oder parenteral in für die Verabreichung geeigneten Formen zugeführt werden. Für die orale Verabreichung z. B. ist es möglich, Präparate als Puder, Granuli, Tabletten oder Kapseln und für die parenterale Verabreichung Formen wie Injektionen, Suppositorien und Pflaster zu verwenden. Die Verbindung selbst läßt sich allein oder in Zumischungen mit jedem anderen geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Träger-, Transport- oder Lösungsmittel einsetzen. Die bevorzugte Dosierung kann sich in Abhängigkeit von der Art der zu behandelnden Störung, vom Alter, von der körperlichen Verfassung und von der Körpermasse des Patienten und von der Art und Weise der Verabreichung ändern; dennoch wird eine tägliche Dosis von 1 bis 1000 mg und noch besser von 1 bis 100 mg bevorzugt bei oraler Verabreichung; eine Dosis von 0,1 bis 100 mg und noch besser von 0,5 bis 30 mg ist bei intravenöser Anwendung bevorzugt. Die Verbindungen lassen sich einzeln oder in getrennten Dosen ein- bis dreimal täglich in Abhängigkeit von den Symptomen verabreichen.

#### Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird weiterhin durch die folgenden Beispiele erläutert, die die Herstellung bestimmter Verbindungen der Erfindung demonstrieren. Die folgenden Zubereitungen zeigen die Herstellung bestimmter Ausgangsstoffe, die in diesen Beispielen verwendet wurden, während die folgenden Formulierungen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen illustrieren.

##### Beispiel 1

##### 7-(2-Morpholinyl)methoxycumarin

##### 1 (a) 7-(4-t-Butoxycarbonyl-2-morpholinyl)methoxycumarin

1,6 Kaliumcarbonat wurden zu 25 ml einer Acetonlösung gegeben, die 0,32 g 7-Hydroxycumarin und 0,80 g 4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-nitrophenylsulfonyloxy)methyl]morpholin (hergestellt wie in Zubereitung 2) enthält. Das Reaktionsgemisch wurde dann 16 Stunden gerührt und dabei unter Rückfluß erhitzt. Gegen Ende dieser Zeit wurde das Aceton unter verringertem Druck abgedampft. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat extrahiert und der Extrakt mit Wasser gewaschen. Anschließend wurde der Extrakt über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und danach das Lösungsmittel entfernt. So entstand die oben benannte Verbindung in Form von Kristallen. Diese Kristalle wurden durch Silicagel-Säulenchromatographie gereinigt, das Volumenverhältnis des Gemisches von Ethylacetat und Methylchlorid als Elutionsmittel betrug 1:4. Ergebnis: 0,62 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 146°C.

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>), δppm:

- 1,46 (9H, Singulett);
- 2,5-4,3 (9H, Multipllett);
- 6,25 (1H, Dublett, J = 9 Hz);
- 6,8-7,0 (2H, Multipllett);
- 7,42 (1H, Dublett, J = 9 Hz);
- 7,68 (1H, Dublett, J = 9 Hz).

**1 (b) 7-(2-Morpholinyl)methoxycumarinhydrochlorid**

Ein Gemisch von 0,62 g 7-(4-t-Butoxycarbonyl-2-morpholinyl)methoxycumarin (hergestellt wie beschrieben in Stufe [a] oben) und 1,5 ml einer 4 N-Lösung von Hydrogenchlorid in Dioxan wurden 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Gegen Ende dieser Zeit wurde die Reaktionslösung unter verringertem Druck eingedampft und Ethylacetat zugegeben. Das Hydrochlorid der benannten Verbindung wurde in Form von Kristallen abgetrennt (Fp. 185–187°C), diese wurden dann abgefiltert, so daß 0,53 g der benannten Verbindung entstanden.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid),  $\delta$ ppm:

2,6–4,4 (9H, Multipllett);  
 6,27 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 6,88–7,02 (2H, Multipllett);  
 7,66 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 8,02 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 9,95 (2H, Breitsingulett).

**Beispiel 2****4-Methyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarin****2 (a) 7-(4-t-Butoxycarbonyl-2-morpholinyl)methoxy-4-methylcumarin**

0,35 g 7-Hydroxy-4-methylcumarin, 0,80 g 4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-nitrophenylsulfonyloxy)methyl]morpholin (hergestellt wie beschrieben in Zubereitung 2) und 1,6 g Kaliumcarbonat wurden zu 19 ml Methylethylketon gegeben, dann wurde das Reaktionsgemisch 23 Stunden gerührt und unter Rückfluß erhitzt. Anschließend erfolgte die Eindampfung unter verringertem Druck. Zum Rückstand wurden Ethylacetat und Wasser zugegeben. Die Ethylacetatschicht wurde getrennt, mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel durch Verdampfen unter verringertem Druck entfernt. Die Reinigung des Rückstandes erfolgte durch Silicagel-Säulenchromatographie bei einem Volumenverhältnis von 1:5 von Ethylacetat und Methylenchlorid als Elutionsmittel. Ergebnis: 0,75 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. 124–125°C.

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ ppm:

1,48 (9H, Singulett);  
 2,37 (3H, Singulett);  
 2,5–7,3 (9H, Multipllett);  
 6,12 (1H, Breitsingulett);  
 6,8–7,0 (2H, Multipllett);  
 7,52 (1H, Breitsingulett, J = 9 Hz).

**2 (b) 4-Methyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarinhydrochlorid**

0,70 g 7-(4-t-Butoxycarbonyl-2-morpholinyl)-methoxy-4-methylcumarin (hergestellt wie beschrieben in Stufe [a] oben) wurden in einem Verfahren ähnlich dem in Beispiel 1 (b) behandelt. Ergebnis: 0,61 g kristallines Hydrochlorid der benannten Verbindung in Form hygroskopischer Kristalle, Fp. bei 169–171°C.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid),  $\delta$ ppm:

2,39 (3H, Singulett);  
 2,7–4,3 (9H, Multipllett);  
 6,21 (1H, Breitsingulett);  
 6,9–7,1 (2H, Multipllett);  
 7,72 (1H, Dublett, J = 10 Hz);  
 9,92 (2H, Breitsingulett).

**Beispiel 3****4,8-Dimethyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarin****3 (a) 7-(4-t-Butoxycarbonyl-2-morpholinyl)methoxy-4,8-dimethylcumarin**

Wiederholt wurde ein Verfahren ähnlich dem in Beispiel 2 (a) beschriebenen, mit der Ausnahme, daß 0,57 g 7-Hydroxy-4,8-dimethylcumarin und 0,74 g 4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-nitrophenylsulfonyloxy)methyl]morpholin (hergestellt wie beschrieben in Zubereitung 2) verwendet wurden. Ergebnis: 0,84 g der benannten Verbindungen in Form von Kristallen, Fp. bei 145–147°C.

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ ppm:

1,46 (9H, Singulett);  
 2,26 (3H, Singulett);  
 2,34 (3H, Breitsingulett);  
 2,5–4,3 (9H, Multipllett);  
 6,08 (1H, Breitsingulett);  
 6,81 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 7,40 (1H, Dublett, J = 9 Hz).

**3 (b) 4,8-Dimethyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarinhydrochlorid**

Wiederholt wurde ein Verfahren ähnlich dem in Beispiel 1 (b) beschriebenen, mit der Ausnahme, daß 0,84 g 7-(4-t-Butoxycarbonyl-2-morpholinyl)methoxy-4,8-dimethylcumarin verwendet wurden. Ergebnis: 0,75 g der benannten Verbindung in Form ihres kristallinen Hydrochlorids, Fp. bei 256–259°C.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid),  $\delta$ ppm:

2,17 (3H, Singulett);  
 2,36 (3H, Breitsingulett);  
 2,7–4,3 (9H, Multipllett);  
 6,17 (1H, Breitsingulett);  
 7,00 (1H, Dublett, J = 9Hz);  
 7,56 (1H, Dublett, J = 9Hz);  
 9,80 (2H, Breitsingulett).

#### Beispiel 4

##### 3,4,8-Trimethyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarin

##### 4 (a) 7-(4-t-Butoxycarbonyl-2-morpholinyl)methoxy-3,4,8-

4,84 g 7-Hydroxy-3,4,8-trimethylcumarin, 9,6 g 4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-nitrophenylsulfonyloxy)methyl]morpholin (hergestellt wie beschrieben in Zubereitung 2) und 12 g Kaliumcarbonat wurden in 200 ml Dimethylformamid gemischt, dann wurde das Gemisch 8 Stunden bei 60°C gerührt. Gegen Ende dieser Zeit wurden der Mischung Ethylacetat und Wasser zugegeben. Dann wurde die Methylacetatschicht getrennt, mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abdestilliert, so daß die benannte Verbindung in Form von Kristallen entstand. Diese Kristalle wurden mit geringen Mengen Ethylacetat und Diethylether gewaschen und dann abgefilitert. Ergebnis: 7,35 g der benannten Verbindung als Kristalle, Fp. bei 124–128°C.

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ ppm:

1,51 (9H, Singulett);  
 2,10 (3H, Singulett);  
 2,25 (6H, Singulett);  
 2,5–4,3 (9H; Multipllett);  
 6,71 (1H, Dublett, J = 9Hz);  
 7,27 (1H, Dublett, J = 9Hz).

##### 4 (b) 3,4,8-Trimethyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarinhydrochlorid

40 ml einer 4N-Lösung Hydrogenchlorid in Ethylacetat wurden zu 6,87 g 7-(4-t-Butoxycarbonyl-2-morpholinyl)methoxy-3,4,8-trimethylcumarin (hergestellt wie beschrieben in Stufe [a] oben) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde das Ethylacetat unter verringertem Druck abdestilliert. Zum Rückstand wurde Diethylether zugegeben, so daß die benannte Verbindung durch Abfiltrieren in Form ihres kristallinen Hydrochlorids entstand (Fp. bei 247 bis 250°C).

Die Ausbeute nach der Rekrystallisation aus Ethanol betrug 5,53 g.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid),  $\delta$ ppm:

2,05 (3H, Singulett);  
 2,18 (3H, Singulett);  
 2,32 (3H, Singulett);  
 2,7–4,3 (9H, Multipllett);  
 7,03 (1H, Dublett, J = 9Hz);  
 7,61 (1H, Dublett, J = 9Hz);  
 9,8 (2H, Breitsingulett).

#### Beispiel 5

##### 3-Isopropyl-4,8-dimethyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarin

Wiederholt wurde ein Verfahren ähnlich dem in Beispiel 4 (a) beschriebenen, mit der Ausnahme, daß 0,93 g 3-Isopropyl-7-hydroxy-3,8-dimethylcumarin und 1,60 g 4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-nitrophenylsulfonyloxy)methyl]morpholin (hergestellt wie beschrieben in Zubereitung 2) verwendet wurden.

Ergebnis: 1,20 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 106–108°C.

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ ppm:

1,33 (6H, Dublett, J = 8Hz);  
 1,46 (9H, Singulett);  
 2,27 (3H, Singulett);  
 2,36 (3H, Singulett);  
 2,5–4,3 (10H, Multipllett);  
 6,78 (1H, Dublett, J = 9,5Hz);  
 7,41 (1H, Dublett, J = 9,5Hz).

##### 5 (b) 3-Isopropyl-4,8-dimethyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarinfumarat

Wiederholt wurde ein Verfahren ähnlich dem in Beispiel 4 (b) beschriebenen, mit der Ausnahme, daß 1,1 g 7-(4-t-Butoxycarbonyl-2-morpholinyl)methoxy-3-isopropyl-4,8-dimethylcumarin (hergestellt wie beschrieben in Stufe [a] oben) verwendet wurden und daß nach der Reaktion die Reaktionslösung unter verringertem Druck eingedampft wurde. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und diese wäßrige Lösung mit Diethylether gewaschen. Dann wurde ausreichend Kaliumcarbonat zugegeben, damit die Lösung alkalisch wurde. Die benannte Verbindung wurde getrennt und mit Ethylacetat extrahiert. Zur Aussalzung wurde der wäßrigen Restschicht Natriumchlorid zugegeben und die in der wäßrigen Schicht verbliebene benannte Verbindung mit Ethylacetat extrahiert. Die beiden Ethylacetatextrakte wurden zusammengegeben und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel abdestilliert, so daß 0,86 g der benannten Verbindung als Harz übriggeblieben. Diese Masse wurde in etwa 3 ml Ethylacetat gelöst, dann wurden 5 ml Methanol mit 280 mg Fumarsäure zur entstandenen Lösung

zugegeben. Die benannte Verbindung wurde in Form ihres Fumarats als Kristalle getrennt. Nach der Zugabe von Diethyleter wurde die getrennte Verbindung abgefiltert. Ergebnis: 0,98 g der benannten Verbindung als Kristalle, Fp. bei 188°C.  
Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Sulfoxid),  $\delta$ ppm:

1,25 (6H, Dublett,  $J = 6,5$  Hz);  
2,17 (3H, Singulett);  
2,37 (3H, Singulett);  
2,7–4,2 (10H, Multiplett);  
5,40 (3H, Breitsingulett);  
6,52 (2H, Singulett);  
7,00 (1H, Dublett,  $J = 9,5$  Hz);  
7,62 (1H, Dublett,  $J = 9,5$  Hz).

#### Beispiel 6

##### 6-Chlor-3,4-dimethyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarin

##### 6(a) 7-(4-t-Butoxycarbonyl-2-morpholinyl)methoxy-6-chlor-3,4-dimethylcumarin

Wiederholt wurde ein Verfahren ähnlich dem in Beispiel 4(a) beschriebenen, mit der Ausnahme, daß 0,85 g 6-Chlor-7-hydroxy-3,4-dimethylcumarin und 1,60 g 4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-nitrophenylsulfonyloxy)-methyl]morpholin (hergestellt wie beschrieben in Zubereitung 2) verwendet wurden. Ergebnis: 1,16 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 164°C.

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ ppm:

1,45 (9H, Singulett);  
2,15 (3H, Singulett);  
2,30 (3H, Singulett);  
2,7–4,3 (9H, Multiplett);  
6,82 (1H, Singulett);  
7,54 (1H, Singulett);

##### 6(b) 6-Chlor-3,4-dimethyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarinhydrochlorid

Wiederholt wurde ein Verfahren ähnlich dem in Beispiel 4(b) beschriebenen, mit der Ausnahme, daß 1,00 g 7-(4-t-Butoxycarbonyl-2-morpholinyl)methoxy-6-chlor-3,4-dimethylcumarin (hergestellt wie beschrieben in Stufe [a] oben) verwendet wurden. Ergebnis: 0,88 g der benannten Verbindung als ihr kristallines Hydrochlorid. Die Verbindung zerfällt allmählich ab 250°C, Fp. bei 278°C (mit Zerfall).

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid),  $\delta$ ppm:

2,06 (3H, Singulett);  
2,32 (3H, Singulett);  
2,7–4,3 (9H, Multiplett);  
7,15 (1H, Singulett);  
7,76 (1H, Singulett);  
9,80 (2H, Breitsingulett).

#### Beispiel 7

##### 7-(2-Morpholinyl)methoxy-4-propylcumarin

##### 7(a) 7-(4-t-Butoxycarbonyl-2-morpholinyl)methoxy-4-propylcumarin

Wiederholt wurde ein Verfahren ähnlich dem in Beispiel 4(a) beschriebenen, mit der Ausnahme, daß 0,50 g 7-Hydroxy-4-propylcumarin und 0,91 g 4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-methylphenylsulfonyloxy)methyl]morpholin (hergestellt wie beschrieben in Zubereitung 1) verwendet wurden. Ergebnis: 0,89 g der benannten Verbindung als Harz.

##### 7(b) 7-(2-Morpholinyl)methoxy-4-propylcumarinmaleat

Wiederholt wurde ein Verfahren ähnlich dem in Beispiel 5(b) beschriebenen, mit der Ausnahme, daß 0,89 g 7-(4-t-Butoxycarbonyl-2-morpholinyl)methoxy-4-propylcumarin (hergestellt wie beschrieben in Stufe [a] oben) verwendet wurde. Ergebnis: 0,64 g der benannten Verbindung in Form ihres freienamins als ein Harz. Dieses freie Amin wurde in kristallines Maleat durch Reaktion mit 0,24 g Maleinsäure umgewandelt. Ausbeute: 0,86 g Maleat, Fp. bei 170–171°C.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid),  $\delta$ ppm:

1,00 (3H, Triplet,  $J = 6,5$  Hz);  
1,66 (2H, Multiplett);  
2,7–4,3 (11H, Multiplett);  
6,10 (2H, Singulett);  
6,12 (1H, Breitsingulett);  
6,9–7,1 (2H, Multiplett);  
7,74 (1H, Dublett,  $J = 9$  Hz).

#### Beispiel 8

##### 7-(3-N-Methylaminopropoxy)-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid

9 g Kaliumcarbonat wurden zu 50 ml einer Dimethylformamidlösung gegeben, die 3,0 g 7-Hydroxy-3,4,8-trimethylcumarin und 6,73 g 3-(N-t-Butoxycarbonyl-N-methylamino)propyl-p-toluensulfonat enthält. Das Reaktionsgemisch wurde 5 Stunden bei 65°C gerührt, dann wurden Ethylacetat und Wasser zugegeben. Die Ethylacetatschicht wurde getrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert. Der kristalline Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie gereinigt. Das Volumenverhältnis des Gemisches aus Ethylacetat und Methylenchlorid als Elutionsmittel betrug 1:9. Ergebnis: 4,04 g der benannten Verbindung als Kristalle, Fp. bei 110°C.

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>), δppm:

1,46 (9H, Singulett);  
 1,85–2,25 (2H, Multipllett);  
 2,17 (3H, Singulett);  
 2,30 (3H, Singulett);  
 2,34 (3H, Singulett);  
 2,90 (3H, Singulett);  
 3,45 (2H, Triplett, J = 7 Hz);  
 4,06 (2H, Triplett, J = 7 Hz);  
 6,77 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz);  
 7,37 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz).

**8(b) 7-(3-N-Methylaminopropoxy)-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

30 ml einer 4-N-Lösung Hydrogenchlorid in Ethylacetat wurden zu 3,9 g 7-[3-(N-t-butoxycarbonyl-N-methylamino)-propoxy]-3,4,8-trimethylcumarin (hergestellt wie beschrieben in Stufe [a] oben) gegeben. Dann wurde das Gemisch 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Gegen Ende dieser Zeit wurde das gelatineartige Reaktionsgemisch unter verringertem Druck eingedampft. Zum Rückstand wurden ungefähr 20 ml Ethanol zugegeben und dieses Gemisch unter Rückfluß erhitzt und dann abgekühlt. Dann wurden 40 ml Ethylacetat zugegeben und der Niederschlag abgefiltert. Ergebnis: 2,99 g der benannten Verbindung, die bei ungefähr 215°C weich wird und bei 253°C schmilzt.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid), δppm:

2,08 (3H, Singulett);  
 2,21 (3H, Singulett);  
 2,05–2,25 (2H, Multipllett);  
 2,36 (3H, Singulett);  
 2,59 (3H, Singulett);  
 3,08 (2H, Triplett, J = 7,5 Hz);  
 4,21 (2H, Triplett, J = 7,5 Hz);  
 7,04 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz);  
 7,63 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz).

**Beispiel 9**

**7-(4-N-Methylaminobutoxy)-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

**9(a) 7-[4-N-t-Butoxycarbonyl-N-methylamino)butoxy]-3,4,8-trimethylcumarin**

Wiederholt wurde ein Verfahren ähnlich dem in Beispiel 8(a) beschriebenen, mit der Ausnahme, daß 0,96 g 7-Hydroxy-3,4,8-trimethylcumarin, 2,19 g 4-(N-t-Butoxycarbonyl-N-methylamino)butyl-p-nitrobenzonsulfonat und 2,6 g Kaliumcarbonat verwendet wurden. Dann wurde das Produkt durch Silicagel-Säulenchromatographie gereinigt. Das Volumenverhältnis des Gemisches aus Ethylacetat und Hexan als Elutionsmittel betrug 1:4. Ergebnis: 1,80 g der benannten Verbindung als Kristalle, Fp. bei 86°C.

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>), δppm:

1,48 (9H, Singulett);  
 1,65–1,95 (4H, Multipllett);  
 2,16 (3H, Singulett);  
 2,29 (3H, Singulett);  
 2,33 (3H, Singulett);  
 2,86 (3H, Singulett);  
 3,15–3,45 (2H, Multipllett);  
 3,95–4,15 (2H, Multipllett);  
 6,76 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz);  
 7,37 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz).

**9(b) 7-(4-N-Methylaminobutoxy)-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

Wiederholt wurde ein Verfahren ähnlich dem in Beispiel 8(b) beschriebenen, mit der Ausnahme, daß 1,70 g 7-[4-N-t-Butoxycarbonyl-N-methylamino)butoxy]-3,4,8-trimethylcumarin (hergestellt wie beschrieben in Stufe [a] oben) verwendet wurde. Ergebnis: 1,30 g der benannten Verbindung als Kristalle, Fp. bei 197°C.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid), δppm:

1,75–1,95 (4H, Multipllett);  
 2,09 (3H, Singulett);  
 2,22 (3H, Singulett);  
 2,36 (3H, Singulett);  
 2,55 (3H, Singulett);  
 2,85–3,10 (2H, Multipllett);  
 4,00–4,20 (2H, Multipllett);  
 7,03 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz);  
 7,59 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz).

**Beispiel 10****3-Chlor-4,8-dimethyl-7-(3-N-methylaminopropoxy)cumarinhydrochlorid****10(a) 7-[3-(N-t-Butoxycarbonyl-N-methylamino)propoxy]-3-chlor-4,8-dimethylcumarin**

Wiederholt wurde ein Verfahren ähnlich dem in Beispiel 8(a) beschriebenen, mit der Ausnahme, daß 0,65 g 3-Chlor-7-hydroxy-4,8-dimethylcumarin, 1,44 g 3-(N-t-butoxycarbonyl-N-methylamino)propyl-p-toluensulfonat und 2,0 g Kaliumcarbonat verwendet wurden. Nach der Reinigung durch Silicagel-Säulenchromatographie unter Verwendung eines Volumenverhältnisses von 1:9 im Gemisch aus Ethylacetat und Methylchlorid als Elutionsmittel wurden 0,93 g der benannten Verbindung als Kristalle erzielt (Fp. bei 161°C).

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>), δppm:

1,41 (9H, Singulett);  
2,06 (2H, Quintett, J = 7 Hz);  
2,27 (3H, Singulett);  
2,50 (3H, Singulett);  
2,87 (3H, Singulett);  
3,44 (2H, Triplett, J = 7 Hz);  
4,08 (2H, Triplett, J = 8,5 Hz);  
6,86 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz);  
7,44 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz).

**10(b) 3-Chlor-4,8-dimethyl-7-(3-N-methylaminopropoxy)cumarinhydrochlorid**

Wiederholt wurde ein Verfahren ähnlich dem in Beispiel 8(b) beschriebenen, mit der Ausnahme, daß 0,90 g 7-[3-N-t-Butoxycarbonyl-N-methylamino)propoxy]-3-chlor-4,8-dimethylcumarin (hergestellt wie beschrieben in Stufe [a] oben) verwendet wurde. Ergebnis: 0,73 g der benannten Verbindung als Kristalle, die bei ungefähr 245°C weich werden und bei 273°C (mit Färbung) schmelzen.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid), δppm:

2,0–2,35 (2H, Multipllett);  
2,21 (3H, Singulett);  
2,54 (6H, Singulett);  
2,95–3,2 (2H, Multipllett);  
4,24 (2H, Triplett, J = 7,5 Hz);  
7,10 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz);  
7,68 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz).

**Beispiel 11****3,4-Dimethyl-7-(4-N-methylaminobutoxy)cumarinhydrochlorid****11(a) 7-[4-(N-t-Butoxycarbonyl-N-methylamino)butoxy]-3,4-dimethylcumarin**

Wiederholt wurde ein Verfahren ähnlich dem in Beispiel 8(a) beschriebenen, mit der Ausnahme, daß 1,00 g 3,4-Dimethyl-7-hydroxycumarin, 2,4 g 4-(N-t-butoxycarbonyl-N-methylamino)butyl-p-nitrobenzonsulfonat und 2,83 g Kaliumcarbonat verwendet wurden. Ergebnis: 2,06 g der benannten Verbindung als Sirup nach Reinigung durch Silicagel-Säulenchromatographie bei einem Volumenverhältnis von 1:2 hinsichtlich Ethylacetat und Hexan als Elutionsmittel.

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>), δppm:

1,44 (9H, Singulett);  
1,65–1,85 (4H, Multipllett);  
2,17 (3H, Singulett);  
2,36 (3H, Singulett);  
2,86 (3H, Singulett);  
3,18–3,14 (2H, Multipllett);  
3,92–4,13 (2H, Multipllett);  
6,78–6,96 (2H, Multipllett);  
7,42–7,60 (1H, Multipllett).

**11(b) 3,4-Dimethyl-7-(4-N-methylaminobutoxy)cumarinhydrochlorid**

Wiederholt wurde ein Verfahren ähnlich dem in Beispiel 8(b) beschriebenen, mit der Ausnahme, daß 2,00 g 7-[4-(N-t-butoxycarbonyl-N-methylamino)butoxy]-3,4-dimethylcumarin (hergestellt wie beschrieben in Stufe [a] oben) verwendet wurde. Ergebnis: 1,24 g der benannten Verbindung als Kristalle, Fp. bei 196–198°C.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid), δppm:

1,8–1,9 (4H, Multipllett);  
2,08 (3H, Singulett);  
2,37 (3H, Singulett);  
2,54 (3H, Singulett);  
2,8–3,05 (2H, Multipllett);  
4,0–4,2 (2H, Multipllett);  
7,65–7,76 (1H, Multipllett).

**Beispiel 12****7-(3-N-Ethylaminopropoxy)-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid****12(a) 7-[3-(N-t-Butoxycarbonyl-N-ethylamino)propoxy]-3,4,8-trimethylcumarin**

Wiederholt wurde ein Verfahren ähnlich wie in Beispiel 8(a) beschrieben, mit der Ausnahme, daß 2,3 g 3-(N-t-Butoxycarbonyl-N-ethylamino)propyl-p-toluensulfonat und 3,0 g Kaliumcarbonat verwendet wurden. Ergebnis: 1,20 g der benannten Verbindung als Kristalle, Fp. bei 107°C, nach der Reinigung durch Silicagel-Säulenchromatographie im Volumenverhältnis 1:2 bei Ethylacetat und Hexan als Elutionsmittel.

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>), δ ppm:

1,11 (3H, Triplett, J = 7 Hz);  
 1,43 (9H, Singulett);  
 1,85–2,25 (2H, Multipllett);  
 2,17 (3H, Singulett);  
 2,34 (3H, Singulett);  
 3,25 (2H, Quartett, J = 7 Hz);  
 3,41 (2H, Triplett, J = 7 Hz);  
 4,06 (2H, Triplett, J = 7 Hz);  
 6,81 (1H, Dublett, J = 10 Hz);  
 7,42 (1H, Dublett, J = 10 Hz).

**12(b) 7-(3-N-Ethylaminopropoxy)-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

Wiederholt wurde ein Verfahren ähnlich dem in Beispiel 8 (b) beschriebenen, mit der Ausnahme, daß 0,90 g [3-(N-t-Butoxycarbonyl-N-ethylamino)propoxy]-3,4,8-trimethylcumarin (hergestellt wie beschrieben in Stufe (a) oben) verwendet wurde. Ergebnis 0,74 g der benannten Verbindung als Kristalle, Fp. bei 245°C.

Kernresonanzspektrum (hexedeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid), δ ppm:

1,27 (3H, Triplett, J = 7 Hz);  
 1,9–2,4 (2H, Multipllett);  
 2,08 (3H, Singulett);  
 2,20 (3H, Singulett);  
 2,33 (3H, Multipllett);  
 2,7–3,3 (4H, Multipllett);  
 4,20 (2H, Triplett, J = 6 Hz);  
 6,98 (1H, Dublett, J = 9,5 Hz);  
 7,55 (1H, Dublett, J = 9,5 Hz);  
 9,30 (2H, Breitsingulett).

**Beispiel 13**

**7-(3-N-Isopropylaminopropoxy)-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

**13(a) 7-[3-(N-t-Butoxycarbonyl-N-isopropylamino)-propoxy]-3,4,8-trimethylcumarin**

0,23 ml Aceton und 0,30 ml Essigsäure wurden zu 15 ml einer methanolischen Lösung gegeben, die 642 mg 7-(3-Aminopropoxy)-3,4,8-trimethylcumarin (hergestellt wie nachfolgend in Beispiel 17 beschrieben). Zu dem im Eisbad gehaltenen Gemisch wurden dann 157 mg Natriumcyanoborolat gegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter verringertem Druck eingedampft. Dann wurde eine gesättigte Natriumbicarbonatlösung zur Ausfällung der gewünschten freien Aminoverbindung zugegeben. Der Niederschlag wurde abgefiltriert und in Ethylacetat suspendiert. 0,42 ml Triethylamin und 643 mg Di-t-butylpyrocarbonat wurden zur Suspension gegeben und dann das Reaktionsgemisch drei Stunden gerührt. Gegen Ende dieser Zeit wurde das Gemisch unter verringertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie gereinigt, das Volumenverhältnis betrug 1:9 bei Ethylacetat und Methylenchlorid als Elutionsmittel. Ergebnis: 0,57 g 7-[3-(N-t-Butoxycarbonyl-N-isopropylamino)-propoxy]-3,4,8-trimethylcumarin in Form von Kristallen, Fp. bei 132°C.

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>), δ ppm:

1,17 (6H, Dublett, J = 7 Hz);  
 1,50 (9H, Singulett);  
 1,95–2,25 (2H, Multipllett);  
 2,20 (3H, Singulett);  
 2,33 (3H, Singulett);  
 2,36 (3H, Singulett);  
 3,31 (2H, Doppeldublett, J = 6 & 7,5 Hz);  
 4,08 (2H, Triplett, J = 7 Hz);  
 4,0–4,8 (1H, Multipllett);  
 6,81 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz);  
 7,42 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz).

**13(b) 7-(3-N-Isopropylpropoxy)-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

Wiederholt wurde ein Verfahren ähnlich dem in Beispiel 8(b) beschriebenen, mit der Ausnahme, daß 0,52 g 7-[3-(N-t-Butoxycarbonyl-N-isopropylamino)propoxy]-3,4,7-trimethylcumarin (hergestellt wie beschrieben in Stufe (a) oben) verwendet wurden. Ergebnis 0,44 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 286°C, weich werdend bei 270°C.

Kernresonanzspektrum (D<sub>2</sub>O), δ ppm:

1,89 (6H, Dublett, J = 6,5 Hz);  
 2,19 (3H, Singulett);  
 2,05–2,4 (2H, Multipllett);  
 2,33 (6H, Singulett);  
 3,7–3,9 (2H, Multipllett);  
 3,85–4,2 (1H, Multipllett);  
 4,45–4,6 (2H, Multipllett);  
 7,07 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz);  
 7,43 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz).

**Beispiel 14****7-(3-N-Methylaminopropoxy)cumarinfumarat**

Wiederholt wurden Verfahren wie beschrieben in Beispiel 8(a) und 8(b), mit der Ausnahme, daß 1,3g 7-Hydroxycumarin verwendet wurde. Ergebnis 2,1g des Hydrochlorids der benannten Verbindung in Form stark hygroskopischer Kristalle. Das Hydrochlorid wurde in 10ml Wasser aufgelöst. Die entstandene Lösung wurde neutralisiert durch Zugabe einer gesättigten wäßrigen Lösung aus Natriumhydrogencarbonat und anschließende Extraktion mit Methylenchlorid. Der Methylenchloridauszug wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert. Ergebnis: 1,66g freies Cumarinderivat als Harz entsprechend der benannten Verbindung. Dieses Harz wurde mit 0,83g Fumarsäure behandelt und das Produkt mit Diethylether und anschließend mit Ethylacetat gewaschen, so daß 2,30g der benannten Verbindung in Form von Kristallen entstanden, Fp. bei 108°C (mit Weichwerden).

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid),  $\delta$  ppm:

- 1,9–2,35 (2H, Multiplett);
- 2,56 (3H, Singulett);
- 3,05 (2H, Triplett, J = 8Hz);
- 4,18 (2H, Triplett, J = 6Hz);
- 6,28 (1H, Dublett, J = 9,5Hz);
- 6,50 (2H, Singulett);
- 6,8–7,05 (2H, Multiplett);
- 7,64 (1H, Dublett, J = 9,5Hz);
- 7,98 (1H, Dublett, J = 9,5Hz).

**Beispiel 15****3,4-Dimethyl-7-(3-N-Methylaminopropoxy)cumarinhydrochlorid**

Wiederholt wurden Verfahren wie beschrieben in Beispiel 8(a) und 8(b), mit der Ausnahme, daß 2,88g 3-(N-t-butoxycarbonyl-N-methylamino)propyl-p-toluensulfonat und 1,2g 7-Hydroxy-3,4-dimethylcumarin verwendet wurden. Ergebnis: 1,69g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 180–182°C.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid),  $\delta$  ppm:

- 1,95–2,3 (2H, Multiplett);
- 2,09 (3H, Singulett);
- 2,37 (3H, Singulett);
- 2,57 (3H, Singulett);
- 3,06 (2H, Triplett, J = 7,5Hz);
- 4,20 (2H, Triplett, J = 6Hz);
- 6,9–7,05 (2H, Multiplett);
- 7,71 (1H, Dublett, J = 9,5Hz);
- 9,23 (2H, Breitsingulett).

**Beispiel 16****7-(3-N,N-Dimethylaminopropoxy)-3,4,8-trimethylcumarin und seine Hydrochloride**

1,2g 7-Hydroxy-3,4,8-trimethylcumarin, 1,0g 3-(Dimethylamino)propylchloridhydrochlorid und 1,5g Natriumcarbonat wurden zu 30ml Methylethylketon gegeben. Das Gemisch wurde 9 Stunden gerührt und dabei unter Rückfluß erhitzt. Gegen Ende dieser Zeit wurde die Reaktionslösung unter verringertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Ethylacetat und Wasser aufgelöst. Die Ethylacetatschicht wurde abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert. Auch die Kristalle wurden abgetrennt und mit Diethylether gewaschen. Ergebnis: 0,98g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 86°C.

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  ppm:

- 1,8–2,6 (4H, Multiplett);
- 2,16 (3H, Singulett);
- 2,27 (3H, Singulett);
- 2,30 (3H, Singulett);
- 2,33 (3H, Singulett);
- 4,09 (2H, Triplett, J = 6Hz);
- 6,79 (1H, Dublett, J = 9Hz);
- 7,36 (1H, Dublett, J = 9Hz).

0,90g dieser Kristalle wurden mit einer 4N-Lösung Hydrogenchlorid in Ethylacetat zur Reaktion gebracht. Ausbeute: 1,05g Hydrochlorid der benannten Verbindung, weichwerdend bei ungefähr 220°C und schmelzend bei 252°C.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid),  $\delta$  ppm:

- 2,09 (3H, Singulett);
- 2,05–2,35 (2H, Multiplett);
- 2,23 (3H, Singulett);
- 2,37 (3H, Singulett);
- 2,77 (3H, Singulett);
- 2,83 (3H, Singulett);
- 3,1–3,4 (2H, Multiplett);
- 4,21 (2H, Triplett, J = 6Hz);
- 7,05 (1H, Dublett, J = 9Hz);
- 7,62 (1H, Dublett, J = 9Hz).

**Beispiel 17****7-(3-Aminopropoxy)-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

4 g Kaliumcarbonat wurden zu einer Lösung aus 2,7 g 7-Hydroxy-3,4,8-trimethylcumarin und 3,8 g 3-(N-t-Butoxycarbonylamino)propylbromid in 50 ml Dimethylformamid gegeben. Das Gemisch wurde bei 65°C 5 Stunden lang gerührt, danach wurden Ethylacetat und Wasser zugegeben.

Die Ethylacetatschicht wurde abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und dann **unter Vakuum** eingedampft. Der verbliebene Rückstand wurde aus Ethanol rekristallisiert. Ergebnis: 3,80 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 137°C.

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>), δ ppm:

1,45 (9H, Singulett);  
 1,8–2,3 (2H, Multipllett);  
 2,15 (3H, Singulett);  
 2,29 (3H, Singulett);  
 2,32 (3H, Singulett);  
 3,35 (2H, Quartett, J = 6 Hz);  
 4,10 (2H, Triplett, J = 6 Hz);  
 4,95 (1H, Breitsingulett);  
 6,78 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 7,35 (1H, Dublett, J = 9 Hz).

**17(b) 7-(3-Aminopropoxy)-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

30 ml einer 4 N-Lösung aus Hydrogenchlorid in Ethylacetat wurden zu einer heißen Lösung aus 7-[3-(N-t-Butoxycarbonylamino)propoxy]-3,4,8-trimethylcumarin (hergestellt wie beschrieben in Stufe (a) oben) in 40 ml Ethylacetat gegeben, dann wurde das Gemisch 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Gegen Ende dieser Zeit wurde das Reaktionsgemisch unter Vakuum eingedampft, so daß die benannte Verbindung in Form von Kristallen entstand. Das Produkt wurde aus 80 Vol.-% wäßrigem Ethanol rekristallisiert. Ergebnis: 2,88 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 260°C.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid), δ ppm:

1,95–2,35 (2H, Multipllett);  
 2,08 (3H, Singulett);  
 2,21 (3H, Singulett);  
 2,37 (3H, Singulett);  
 2,8–3,15 (2H, Multipllett);  
 4,22 (2H, Triplett, J = 6 Hz);  
 7,03 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 7,62 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 8,27 (3H, Breitsingulett).

**Beispiel 18****7-(4-Aminobutoxy)-3,4-dimethylcumarinhydrochlorid**

Wiederholt wurden Verfahren wie beschrieben in Beispiel 8 (a) und 8 (b), mit der Ausnahme, daß 3,12 g 4-(N-t-Butoxycarbonylamino)butyl-p-toluensulfonat und 1,3 g 7-Hydroxy-3,4-dimethylcumarin verwendet wurden. Ergebnis: 1,87 g der benannten Verbindung, die bei 190°C weich wird und bei 215°C schmilzt.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid), δ ppm:

1,65–1,95 (4H, Multipllett);  
 2,08 (3H, Singulett);  
 2,36 (3H, Singulett);  
 2,7–3,0 (2H, Multipllett);  
 4,0–4,25 (2H, Multipllett);  
 6,85–7,05 (2H, Multipllett);  
 7,68 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 8,22 (3H, Breitsingulett).

**Beispiel 19****7-(4-Aminobutoxy)-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

Wiederholt wurden Verfahren wie beschrieben in Beispiel 8 (a) und 8 (b), mit der Ausnahme, daß 2,91 g 4-(N-t-Butoxycarbonylamino)butyl-p-toluensulfonat und 1,3 g 7-Hydroxy-3,4,8-trimethylcumarin verwendet wurden. Ergebnis: 1,71 g der benannten Verbindung, Fp. bei 245–247°C.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid), δ ppm:

1,65–2,05 (4H, Multipllett);  
 2,06 (3H, Singulett);  
 2,20 (3H, Singulett);  
 2,34 (3H, Singulett);  
 2,7–3,1 (2H, Multipllett);  
 4,0–4,3 (2H, Multipllett);  
 7,02 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 7,59 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 8,20 (3H, Breitsingulett).

**Beispiel 20 bis 24**

Nach einem Verfahren wie beschrieben in Beispiel 4 (a) und 4 (b) wurden folgende Verbindungen hergestellt.

**Beispiel 20****4-Ethyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarinhydrochlorid**

Fp. bei 115°C (mit Zersetzung).

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid),  $\delta$  ppm:

1,23 (3H, Triplett,  $J = 7,5$  Hz);  
 2,80 (2H, Quartett,  $J = 7,5$  Hz);  
 2,90–4,37 (9H, Multiplett);  
 6,17 (1H, Singulett);  
 6,97–7,02 (2H, Multiplett);  
 7,74 (1H, Dublett,  $J = 9$  Hz);  
 9,74 (2H, Breitsingulett).

**Beispiel 21****7-(Morpholinyl)methoxy-3,4,5-trimethylcumarinhydrochlorid**

Fp. bei 250°C (Färbung), 265°C (mit Zersetzung).

Kernresonanzspektrum (D<sub>2</sub>O),  $\delta$  ppm:

2,23 (3H, Singulett);  
 2,57 (3H, Singulett);  
 2,66 (3H, Singulett);  
 3,5–4,8 (9H, Multiplett);  
 6,73 (2H, Breitsingulett).

**Beispiel 22****3-Chlor-4,8-dimethyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarinhydrochlorid**

Fp. bei 265°C (Färbung), 275°C (mit Zersetzung).

Kernresonanzspektrum (D<sub>2</sub>O),  $\delta$  ppm:

1,88 (3H, Singulett);  
 2,08 (3H, Singulett);  
 6,76 (1H, Dublett,  $J = 8$  Hz);  
 7,12 (1H, Dublett,  $J = 8$  Hz).

**Beispiel 23****3,4-Dimethyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarinhydrochlorid**

Fp. bei 255–226°C (mit Zersetzung).

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid),  $\delta$  ppm:

2,04 (3H, Singulett);  
 2,32 (3H, Singulett);  
 2,7–4,4 (9H, Multiplett);  
 6,8–7,1 (2H, Multiplett);  
 7,67 (1H, Dublett,  $J = 9$  Hz);  
 9,90 (2H, Breitsingulett).

**Beispiel 24****8-Methyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarinhydrochlorid**

Fp. bei 233°C (Färbung), 244–246°C (mit Zersetzung).

Kernresonanzspektrum (D<sub>2</sub>O),  $\delta$  ppm:

2,43 (3H, Singulett);  
 3,6–4,9 (9H, Multiplett);  
 6,52 (1H, Dublett,  $J = 9$  Hz);  
 7,22 (1H, Dublett,  $J = 9$  Hz);  
 8,11 (1H, Dublett,  $J = 9,5$  Hz).

**Beispiel 25****3,4,8-Trimethyl-7-(4-methyl-2-morpholinyl)methoxycumarinhydrochlorid**

2 ml einer 35%igen wässrigen Formaldehydlösung wurden zu 20 ml einer methanolischen Lösung gegeben, die 1,1 g 3,4,8-Trimethyl-7-(2-morpholinyl)methoxycumarinhydrochlorid (hergestellt wie beschrieben in Beispiel 4) enthält. Dann wurden 0,21 g Natriumcyanoborolat zum Gemisch im Eisbad gegeben und das Gemisch 4 Stunden gerührt. Gegen Ende dieser Zeit wurde das Reaktionsgemisch bei vermindertem Druck eingedampft. Der entstandene Rückstand wurde in Methylenchlorid und in einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung aufgelöst. Die organische Schicht wurde abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Anschließend wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie im Volumenverhältnis von 1:9 von Methanol und Methylenchlorid als Elutionsmittel gereinigt, danach wurde letzteres mit einer 4 N-Lösung aus Hydrogenchlorid in Ethylacetat behandelt. Ergebnis: 0,85 g der benannten Verbindung, Fp. bei 248–250°C.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid),  $\delta$  ppm:

2,06 (3H, Singulett);  
 2,20 (3H, Singulett);  
 2,33 (3H, Singulett);  
 2,85 (3H, Singulett);  
 2,7–4,4 (9H, Multiplett);  
 6,98 (1H, Dublett, J = 9Hz);  
 7,54 (1H, Dublett, J = 9Hz).

#### Beispiel 26

##### **3,4,8-Trimethyl-7-[(S)-(2-morpholinyl)methoxy]cumarinhydrochlorid**

Wiederholt wurde ein Verfahren wie beschrieben in Beispiel 4 (a), mit der Ausnahme, daß 0,63 g 7-Hydroxy-3,4,8-trimethylcumarin und 1,25 g (S)-4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-nitrophenylsulfonyloxy)methyl]morpholin (hergestellt wie beschrieben in Zubereitung 2) verwendet wurden. Ergebnis: 1,11 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 137–139°C.

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} + 23,7^\circ$ , (c = 1, Dimethylformamid).

Das Kernresonanzspektrum dieser Verbindung war das gleiche wie beim Produkt von Beispiel 4 (a).

##### **26(b) 3,4,8-Trimethyl-7-[(S)-(2-morpholinyl)methoxy]-cumarinhydrochlorid**

Wiederholt wurde ein Verfahren wie beschrieben in Beispiel 4 (b), mit der Ausnahme, daß 1,00 g 7-[(S)-4-t-Butoxycarbonyl-(2-morpholinyl)methoxy]-3,4,8-trimethylcumarin (hergestellt wie in Stufe [a] oben) verwendet wurde. Ergebnis: 0,70 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 226–228°C.

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} + 2,0^\circ$ , (c = H<sub>2</sub>O).

Das Kernresonanzspektrum war genauso wie beim Produkt von Beispiel 4 (b).

#### Beispiel 27

##### **7-[(S)-(2-morpholinyl)methoxy]cumarinhydrochlorid**

Wiederholt wurde ein Verfahren wie beschrieben in Beispiel 26, mit der Ausnahme, daß 0,65 g 7-Hydrocumarin und 1,60 g (S)-4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-Nitrophenylsulfonyloxy)methyl]-morpholin (hergestellt wie beschrieben in Zubereitung 5) verwendet wurden. Ergebnis: 1,05 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 186–188°C.

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} + 23,6^\circ$ , (c = 1, Dimethylformamid).

Das Kernresonanzspektrum dieser Verbindung war genauso wie beim Produkt von Beispiel 1 (b).

#### Beispiel 28

##### **3,4-Dimethyl-7[(S)-(2-morpholinyl)methoxy]cumarinhydrochlorid**

Wiederholt wurde ein Verfahren wie beschrieben in Beispiel 26, mit der Ausnahme, daß 0,90 g 7-Hydroxy-3,4-dimethylcumarin und 1,90 g (S)-4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-nitrophenylsulfonyloxy)methyl]morpholin (hergestellt wie in Zubereitung 5) verwendet wurden. Ergebnis: 1,37 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 226–228°C.

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} + 9,8^\circ$ , (c = 1, Dimethylformamid).

Das Kernresonanzspektrum war genauso wie beim Produkt von Beispiel 23.

#### Beispiel 29

##### **3,4,8-Trimethyl-7[(R)-(2-morpholinyl)methoxy]cumarinhydrochlorid**

Wiederholt wurde ein Verfahren wie beschrieben in Beispiel 26, mit der Ausnahme, daß 2,54 g 7-Hydroxy-3,4,8-trimethylcumarin und 5,0 g (R)-4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-nitrophenylsulfonyloxy)methyl]morpholin (hergestellt wie beschrieben in Zubereitung 3) verwendet wurden.

Ergebnis: 3,40 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 225–226°C.

Drehung der Rotationsebene  $[\alpha]_D^{25} - 1,8^\circ$ , (c = 1, H<sub>2</sub>O).

Das Kernresonanzspektrum war genauso wie beim Produkt von Beispiel 4 (b).

#### Beispiel 30

##### **7[(R)-(2-Morpholinyl)methoxy]cumarinhydrochlorid**

Wiederholt wurde ein Verfahren wie beschrieben in Beispiel 26, mit der Ausnahme, daß 0,81 g 7-Hydrocumarin und 1,86 g (R)-4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-methylphenylsulfonyloxy)methyl]morpholin (hergestellt wie beschrieben in Zubereitung 4) verwendet wurden. Ergebnis: 1,05 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 187–189°C.

Drehung der Rotationsebene  $[\alpha]_D^{25} - 22,4^\circ$ , (c = 1, Dimethylformamid).

Das Kernresonanzspektrum dieser Verbindung war genauso wie beim Produkt von Beispiel 1 (b).

#### Beispiel 31

##### **3,4-Dimethyl-7[(R)-(2-morpholinyl)methoxy]cumarinhydrochlorid**

Wiederholt wurde ein Verfahren wie beschrieben in Beispiel 26, mit der Ausnahme, daß 0,90 g 3,4-Dimethyl-7-hydroxycumarin und 1,80 g (R)-4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-methylsulfonyloxy)methyl]morpholin (hergestellt wie beschrieben in Zubereitung 4) verwendet wurden. Ergebnis: 1,40 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 225–228°C.

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} - 8,8^\circ$ , (c = 1, H<sub>2</sub>O).

Das Kernresonanzspektrum dieser Verbindung war genauso wie beim Produkt von Beispiel 23.

**Beispiel 32****7-[(RS)-3-Aminobutoxy]-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid****32(a) 7-[(RS)-3-(t-Butoxycarbonylamino)butoxy]-3,4,8-trimethylcumarin**

4,02 g Kaliumcarbonat wurden zu 20 ml einer Dimethylformamidlösung gegeben, die 1,32 g 7-Hydroxy-3,4,8-trimethylcumarin und 2,67 g 3-(t-Butoxycarbonylamino)-butyl-p-toluensulfonat enthält. Das Reaktionsgemisch wurde 5 Stunden bei 80°C gerührt, anschließend wurden Ethylacetat und Wasser zugegeben. Die Ethylacetatschicht wurde abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, anschließend wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert. Der kristalline Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie im Volumenverhältnis 2:5 bei Ethylacetat und Hexan als Elutionsmittel gereinigt. Ergebnis: 1,87 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. 132–134°C.

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>), δ ppm:

1,23 (3H, Dublett, J = 7 Hz);  
 1,43 (9H, Singulett);  
 1,8–2,3 (2H, Multipllett);  
 2,16 (3H, Singulett);  
 2,30 (3H, Singulett);  
 2,34 (3H, Singulett);  
 3,55–4,3 (3H, Multipllett);  
 4,65 (1H, Breitdublett, J = 7 Hz);  
 6,77 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz);  
 7,36 (1H, Dublett, J = 8,5 Hz).

**32(b) 7-[(RS)-3-Aminobutoxy]-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

20 ml einer 4 N-Lösung aus Hydrogenchlorid in Ethylacetat wurden zu 1,87 g 7-[(RS)-3-(t-butoxycarbonylamino)butoxy]-3,4,8-trimethylcumarin (hergestellt wie beschrieben in Stufe (a) oben) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die bekannte Verbindung wurde aus dem Reaktionsgemisch herausgetrennt, gefiltert und mit einem Gemisch aus Ethylacetat und Diethylether gewaschen. Nach der Rekrystallisation aus 90 Vol.-% wäßrigem Ethanol entstanden 1,26 g der benannten Verbindung, Fp. bei 226–227°C.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid), δ ppm:

1,31 (3H, Dublett, J = 6 Hz);  
 1,9–2,3 (2H, Multipllett);  
 2,06 (3H, Singulett);  
 2,18 (3H, Singulett);  
 2,34 (3H, Singulett);  
 3,3–3,65 (1H, Multipllett);  
 4,21 (2H, Triplett, J = 6 Hz);  
 7,03 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 7,61 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 8,30 (3H, Breitsingulett).

**Beispiel 33****7-[(RS)-3-Aminopentoxy]-3,4,8-trimethylcumarin-Hydrochlorid****33(a) 7-[(RS)-3-(t-Butoxycarbonylamino)pentoxy]-3,4,8-trimethylcumarin**

2 ml einer Lösung von 2,26 g Azodicarbonsäurediethylester in Methylenchlorid wurden tropfenweise zu 30 ml einer eisgekühlten Lösung von 2,04 g 7-Hydroxy-3,4,8-trimethylcumarin, 2,58 g 3-(t-Butoxycarbonylamino)pentanol und 3,40 g Triphenylphosphin in Methylenchlorid gegeben. Die Reaktionsmischung wurde dann 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck abgetrennt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an einer Silica-Gel-Säule gereinigt, wobei als Elutionsmittel eine Mischung aus Essigsäureethylester und Hexan im Vol.-Verhältnis 2:3 verwendet wurde. Es wurden 3,65 g der Titelverbindung in Kristallform mit einem Schmelzpunkt von 143°C erhalten.

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm

0,95 (3H, Triplett, J = 7 Hz);  
 1,39 (9H, Singulett);  
 1,4–2,1 (4H, Multipllett);  
 2,14 (3H, Singulett);  
 2,28 (3H, Singulett);  
 2,32 (3H, Singulett);  
 3,5–3,9 (1H, Multipllett);  
 4,12 (2H, Triplett, J = 6 Hz);  
 6,80 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 7,38 (1H, Dublett, J = 9 Hz);

**33(b) 7-[(RS)-3-Aminopentoxy]-3,4,8-trimethylcumarin-Hydrochlorid**

Das Verfahren, wie in Beispiel 32 (b) beschrieben, wurde wiederholt mit der Ausnahme, daß 3,30 g 7-[(RS)-3-(t-butoxycarbonylamino)pentoxy]-3,4,8-trimethylcumarin hergestellt wie beschrieben in Stufe (a) oben/verwendet wurden. Ergebnis: 2,04 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 242–245°C.

Kernresonanzspektrum (D<sub>2</sub>O),  $\delta$  ppm:  
 1,54 (3H, Triplett, J = 7 Hz);  
 2,13 (3H, Singulett);  
 2,25 (3H, Singulett);  
 2,30 (3H, Singulett);  
 2,25–2,45 (2H, Multipllett);  
 2,5–2,8 (2H, Multipllett);  
 3,85–4,1 (1H, Multipllett);  
 4,4–4,7 (2H, Multipllett);  
 7,08 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 7,41 (1H, Dublett, J = 9 Hz).

**Beispiel 34 bis 43**

Nach einem Verfahren wie beschrieben in Beispiel 33 wurden folgende Verbindungen erhalten.

**Beispiel 34**

**7-[(s)-3-aminobutoxy]-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

Schmelzpunkt bei 232–234°C.

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} - 5,8^\circ$  (c = H<sub>2</sub>O).

Das Kernresonanzspektrum dieser Verbindung entsprach den Werten der Verbindung wie beschrieben in Beispiel 32 (b).

**Beispiel 35**

**7-[(R)-3-Aminobutoxy]-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

Fp. bei 232–234°C.

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} - 5,5^\circ$  (c = H<sub>2</sub>O). Das Kernresonanzspektrum dieser Verbindung entsprach dem der Verbindung wie beschrieben in Beispiel (32b).

**Beispiel 36**

**7-[(RS)-3-Amino-2-methylpropoxy]-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

Verbindung erweicht bei 230°C, zerfällt bei 238–241°C.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid),  $\delta$  ppm:

1,12 (3H, Dublett, J = 7 Hz);  
 2,0–2,4 (1H, Multipllett);  
 2,08 (3H, Singulett);  
 2,21 (3H, Singulett);  
 2,36 (3H, Singulett);  
 2,7–3,15 (2H, Multipllett);  
 4,07 (2H, Dublett, J = 6 Hz);  
 7,02 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 7,61 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 8,30 (3H, Breitsingulett).

**Beispiel 37**

**7-[(RS)-3-Amino-4-methylpentoxy]-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

Verbindung erweicht bei 240°C, zerfällt bei 243–245°C.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid),  $\delta$  ppm:

1,00 (6H, Dublett, J = 6,5 Hz);  
 1,85–2,20 (3H, Multipllett);  
 2,09 (3H, Singulett);  
 2,21 (3H, Singulett);  
 2,36 (3H, Singulett);  
 3,05–3,40 (1H, Multipllett);  
 4,28 (2H, Triplett, J = 6 Hz);  
 7,05 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 7,62 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 8,23 (3H, Breitsingulett).

**Beispiel 38**

**7-[(RS)-trans-(2-Aminocyclohexyl)methoxy]-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

Schmelzpunkt bei 293–296°C (mit Zersetzung).

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid),  $\delta$  ppm:

1,0–2,3 (9H, Multipllett);  
 2,06 (3H, Singulett);  
 2,21 (3H, Singulett);  
 2,35 (3H, Singulett);  
 2,7–3,3 (1H, Multipllett);  
 4,0–4,3 (2H, Multipllett);  
 7,05 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 7,61 (1H, Dublett, J = 9 Hz);  
 8,38 (3H, Breitsingulett).

**Beispiel 39****7-[(RS)-cis-(2-Aminocyclohexyl)methoxy]-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

Schmelzpunkt bei 261–265°C (mit Zersetzung).

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid),  $\delta$  ppm:

1,1–2,1 (9H, Multiplett);  
 2,09 (3H, Singulett);  
 2,22 (3H, Singulett);  
 2,36 (3H, Singulett);  
 3,2–3,6 (1H, Multiplett);  
 4,0–4,2 (2H, Multiplett);  
 7,05 (1H, Dublett, J = 9Hz);  
 7,58 (1H, Dublett, J = 9Hz);  
 8,30 (3H, Breitsingulett).

**Beispiel 40****7-[(RS)-trans- oder -cis-(2-Aminocyclopentyl)methoxy]-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

Fp. bei 264°C (Färbung), 265–269°C (mit Zersetzung).

Kernresonanzspektrum (D<sub>2</sub>O),  $\delta$  ppm:

2,16 (3H, Singulett);  
 2,28 (3H, Singulett);  
 2,33 (3H, Singulett);  
 2,1–3,2 (7H, Multiplett);  
 4,0–4,25 (1H, Multiplett);  
 4,46 (2H, Dublett, J = 6Hz);  
 7,08 (1H, Dublett, J = 9Hz);  
 7,44 (1H, Dublett, J = 9Hz).

**Beispiel 41****7-[(RS)-trans- oder -cis-(2-Aminocyclopentyl)methoxy]-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

Hier handelt es sich um das Diastereomer der Verbindung wie beschrieben in Beispiel 40.

Fp. bei 260°C (mit Zersetzung).

Kernresonanzspektrum (D<sub>2</sub>O),  $\delta$  ppm:

2,1–2,8 (6H, Multiplett);  
 2,20 (3H, Singulett);  
 2,37 (3H, Singulett);  
 2,40 (3H, Singulett);  
 3,0–3,3 (1H, Multiplett);  
 4,3–4,45 (1H, Multiplett);  
 4,60 (2H, Dublett, J = 6Hz);  
 7,22 (1H, Dublett, J = 9Hz);  
 7,58 (1H, Dublett, J = 9Hz).

**Beispiel 42****7-[(RS)-3-(Methylamino)pentoxy]-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

Fp. bei 218–220°C.

Kernresonanzspektrum (D<sub>2</sub>O),  $\delta$  ppm:

1,52 (3H, Triplett, J = 7 Hz);  
 2,15 (3H, Singulett);  
 2,2–2,45 (2H, Multiplett);  
 2,26 (3H, Singulett);  
 2,32 (3H, Singulett);  
 2,55–2,8 (2H, Multiplett);  
 3,7–3,95 (1H, Multiplett);  
 4,4–4,65 (2H, Multiplett);  
 7,09 (1H, Dublett, J = 9Hz);  
 7,42 (1H, Dublett, J = 9Hz).

**Beispiel 43****7-[(RS)-3-(Dimethylamino)butoxy]-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid**

Fp. bei 220–222°C.

Kernresonanzspektrum (hexadeuteriummarkiertes Dimethylsulfoxid),  $\delta$  ppm:

1,34 (3H, Dublett, J = 7 Hz);  
 1,8–2,5 (3H, Multiplett);  
 2,06 (3H, Singulett);  
 2,20 (3H, Singulett);  
 2,33 (3H, Singulett);  
 2,66 (3H, Singulett);  
 2,73 (3H, Singulett);

3,1–3,7 (1 H, Multiplett);  
 4,20 (2 H, Triplett, J = 6 Hz);  
 7,04 (1 H, Dublett, J = 9 Hz);  
 7,60 (1 H, Dublett, J = 9 Hz);  
 11,10 (1 H, Breitsingulett).

#### Zubereitung 1

##### 4-t-Butoxycarbonyl-2-(4-methylphenylsulfonyloxymethyl)morpholin

68 ml Triethylamin, gefolgt von 100 ml Methylenchlorid mit 102 g Di-t-butylpyrocarbonat, wurden zu einem Gemisch aus 100 ml Methanol und 200 ml Methylenchlorid gegeben, das 52 g 2-Hydroxymethylmorpholin (beschrieben in Chem. Pharm. Bull. 33 [9], 3766 [1985]) enthielt, und im Eisbad gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Gegen Ende dieser Zeit wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde in Ethylacetat und Wasser aufgelöst und die Ethylacetatschicht abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert. Ergebnis: 82,9 g öliges 4-t-Butoxycarbonyl-2-hydroxymethylmorpholin.

Dieses gesamte Öl wurde in einem Gemisch aus 150 ml Methylenchlorid und 70 ml Triethylamin aufgelöst, dann wurden, während sich das Gemisch im Eisbad befand, 150 ml Methylenchlorid mit 73 g p-Toluensulfonylchlorid tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann unter verringertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgelöst und unter verringertem Druck eingedampft. Zum sirupartigen Rückstand wurde Hexan zugegeben zwecks Unterstützung der Kristallbildung für die benannte Verbindung. Dann wurden die entstandenen Kristalle abgefiltert. Ausbeute: 56,8 g der benannten Verbindung, Fp. bei 85–87°C.

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>), δ ppm:

1,43 (9H, Singulett);  
 2,42 (3H, Singulett);  
 2,6–4,2 (7H, Multiplett);  
 4,00 (2H, Dublett, J = 8 Hz);  
 7,36 (2H, Dublett, J = 8 Hz);  
 7,82 (2H, Dublett, J = 8 Hz).

#### Zubereitung 2

##### 4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-nitrophenylsulfonyloxy)methyl]morpholin

Nach einem Verfahren wie beschrieben in Zubereitung 1 wurden 40,7 g 4-t-Butoxycarbonyl-2-hydroxymethylmorpholin (gewonnen als Zwischenprodukt in Zubereitung 1) mit 47 g p-Nitrobenzonsulfonylchlorid sulfonyliert. Ausbeute: 61 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 112–113°C.

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>), δ ppm:

1,44 (9H, Singulett);  
 2,5–4,1 (7H, Multiplett);  
 4,17 (2H, Dublett, J = 5 Hz);  
 8,16 (2H, Dublett, J = 8 Hz);  
 8,45 (2H, Dublett, J = 8 Hz).

#### Zubereitung 3

##### (R)-4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-nitrophenyl-sulfonyloxy)methyl]morpholin

##### 3 (a) (R)-2-(Benzyloxymethyl)morpholin

48 g 2-Aminoethylhydrogensulfat wurden zu 18 ml Wasser gegeben, das 13,6 g Natriumhydroxid enthielt, und dann 10 ml Isopropanol, das 13,9 g (S)-Benzyl-2,3-epoxypropylether (beschrieben in J. Chem. Soc. [C] 1021 [1967] und Heterocycles 16, 381 [1981]) tropfenweise bei 50°C zu dieser Lösung gegeben. Das entstandene Gemisch wurde 1 Stunde bei 50°C gerührt. Gegen Ende dieser Zeit wurden 60 ml Wasser mit 27 g Natriumhydroxid zum Reaktionsgemisch gegeben und das Gemisch 20 Stunden bei 55°C gerührt. Dann wurden Toluol und eine geringe Menge Wasser zum Reaktionsgemisch gegeben. Die Toluolschicht wurde abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet sowie das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie im Volumenverhältnis 9:1 hinsichtlich Methylenchlorid und Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Ergebnis: 10,9 g der benannten Verbindung als Sirup.

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} +4,5^\circ$  (rein).

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>), δ ppm:

2,11 (1H, Singulett);  
 2,55–3,1 (4H, Multiplett);  
 3,55–4,05 (5H, Multiplett);  
 4,51 (2H, Singulett);  
 7,30 (5H, Singulett).

##### 3 (b) (R)-2-(Benzyloxymethyl)-4-t-butoxycarbonylmorpholin

7,3 ml Triethylamin wurden zu 100 ml Methylenchlorid gegeben, das 10,9 g (R)-2-(benzyloxymethyl)morpholin (hergestellt wie beschrieben in Stufe [a] oben), und dann wurden 20 ml Methylenchlorid mit 12,1 g Di-t-butylpyrocarbonat tropfenweise zum Gemisch im Eisbad gegeben. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde das Reaktionsgemisch unter verringertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie im Volumenverhältnis 1:4 hinsichtlich Ethylacetat und Hexan als Elutionsmittel gereinigt.

Ergebnis: 14,2 g der benannten Verbindung als ein Sirup.

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} -17,2^\circ$  (c = 1, Trichlormethan).

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>), δ ppm:

1,48 (9H, Singulett);  
2,5–4,05 (9H, Multipllett);  
4,52 (2H, Singulett);  
7,32 (5H, Singulett).

**3(c) (R)-4-t-Butoxycarbonyl-2-(hydroxymethyl)morpholin**

4,1 g 5%iges Palladium-auf-Kohlenstoff wurden zu 140 ml einer ethanolischen Lösung gegeben, die 14,2 g (R)-2-(Benzyloxymethyl)-4-t-butoxycarbonylmorpholin (hergestellt wie beschrieben in Stufe [b] oben) enthielt. Das Gemisch wurde 9 Stunden bei 70°C in Wasserstoffgas bei Normaldruck gerührt. Gegen Ende dieser Zeit wurde der Katalysator abgefiltert. Dann wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert. Ergebnis: 10,0 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 61–62°C.

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} -8,1^\circ$  (c = 1, Dimethylformamid).

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>), δ ppm:

1,43 (9H, Singulett);  
2,6 (1H, Breitsingulett);  
2,5–4,1 (9H, Multipllett).

**3(d) (R)-4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-nitrophenylsulfonyloxy)methyl]morpholin**

Wiederholt wurde ein Verfahren wie beschrieben in Zubereitung 1, mit der Ausnahme, daß 5,6 g (R)-4-t-butoxycarbonyl-2-(hydroxymethyl)morpholin (hergestellt wie beschrieben in Stufe [d] oben) und 6,0 g p-Nitrobenzensulfonylchlorid verwendet wurden. Ergebnis: 10,1 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 106–107°C.

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} -19,7^\circ$  (c = 1, Dimethylformamid).

Das Kernresonanzspektrum dieser Verbindung entsprach dem des Produktes von Zubereitung 2.

**Zubereitung 4**

**(R)-4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-methylphenylsulfonyloxy)methyl]morpholin**

Wiederholt wurde ein Verfahren wie beschrieben in Zubereitung 1, mit der Ausnahme, daß 9,2 g (R)-4-t-Butoxycarbonyl-2-(hydroxymethyl)morpholin (hergestellt wie beschrieben in Zubereitung 3[c] oben) und 8,5 g p-Toluensulfonylchlorid verwendet wurden. Ergebnis: 15,1 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei 105,5–107°C (nach Rekrystallisation aus Ethanol).

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} -19,3^\circ$  (c = 1, Dimethylformamid).

Das Kernresonanzspektrum dieser Verbindung entsprach dem des Produktes von Zubereitung 1.

**Zubereitung 5**

**(S)-4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-nitrophenylsulfonyloxy)methyl]morpholin**

**5(a) (S)-N-Benzyl-3-chloracetamidopropan-1,2-diol**

39,5 g 1,2,5,6-Di-O-isopropyliden-D-mannitol wurden zu 240 ml Wasser gegeben, das 35 g Natriumperiodat im Eisbad enthielt, dann wurde das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei 5–10°C gerührt. Gegen Ende dieser Zeit wurden 240 ml Ethanol zum Reaktionsgemisch gegeben und dieses eine weitere Stunde bei 5–10°C gerührt. Dann wurden nochmals 240 ml Ethanol zugegeben. Der entstandene Niederschlag wurde abgefiltert, dann wurden 35 g Benzylamin und ungefähr 15 ml Raney-Nickel zum Filtrat gegeben, das dann 1,5 Stunden bei 5–10°C unter Wasserstoffgas und bei Normaldruck gerührt wurde. Weiterhin wurde das Gemisch 4,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Gegen Ende dieser Zeit wurde der Katalysator abgefiltert. Dann wurden 180 ml Triethylamin zum Filtrat gegeben und danach 70 ml Chloracetylchlorid im Eisbad bei 10–15°C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und danach unter verringertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Ethylacetat und Wasser aufgelöst. Die Ethylacetatschicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und erneut unter verringertem Druck eingedampft. Dieser Rückstand wurde in 300 ml Essigsäure und 100 ml Wasser aufgelöst. Diese Lösung wurde 2 Stunden bei 100°C gerührt. Gegen Ende dieser Zeit wurde das Reaktionsgemisch unter verringertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Ethylacetat aufgelöst. Die entstandene Lösung wurde mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie im Volumenverhältnis 9:1 hinsichtlich Methylenechlorid und Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Ergebnis: 33,1 g der benannten Verbindung als Sirup.

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} -4,9^\circ$  (c = 1, Dimethylformamid).

Kernresonanzspektrum (CDCl<sub>3</sub>), δ ppm:

3,1–3,6 (4H, Multipllett);  
4,06 (2H, Singulett);  
3,6–5,1 (5H, Multipllett);  
7,05–7,40 (5H, Multipllett).

**5(b) (S)-N-Benzyl-3-chloracetamido-1-triphenylmethoxy-2-propanol**

39,4 g Triphenylmethylchlorid wurden bei Raumtemperatur zu 200 ml Methylenechlorid gegeben, das 33,1 g (S)-N-benzyl-3-chloracetamidopropan-1,2-diol (hergestellt wie beschrieben in Stufe [a] oben) und 25 ml Triethylamin enthielt. Das Gemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach unter verringertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in Ethylacetat und Wasser aufgelöst. Die organische Schicht wurde abgetrennt und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet sowie das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie im Volumenverhältnis 1:1 hinsichtlich Ethylacetat und Hexan als Elutionsmittel gereinigt. Ergebnis: 50,0 g der benannten Verbindung als ein Harz.

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} -4,4^\circ$  ( $c = 1$ , Dimethylformamid).

Kernresonanzspektrum ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:

3,11 (2H, Breitdublett,  $J = 5$  Hz);

3,1–5,1 (8H, Multiplett);

7,1–7,5 (20H, Multiplett).

**5 (c) (S)-4-Benzyl-3-oxo-6-(triphenylmethoxymethyl)morpholin**

4,77 g Natriumhydrid (als 55%ige Suspension in Mineralöl) wurden zu einem Gemisch aus 200 ml Dimethylformamid und 66 ml Toluol gegeben, das 50,0 g (S)-N-benzyl-3-chloracetamido-1-triphenylmethoxy-2-propanol (hergestellt wie beschrieben in Stufe [b] oben) enthält. Das Reaktionsgemisch wurde dann 2,5 Stunden bei  $100^\circ\text{C}$  im Stickstoffstrom gerührt. Gegen Ende dieser Zeit wurden dem Reaktionsgemisch Ethylacetat und Wasser zugegeben. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie im Volumenverhältnis 1:2 hinsichtlich Ethylacetat und Hexan als Elutionsmittel gereinigt. Ergebnis: 38,6 g der benannten Verbindung als ein Harz.

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} -27,1^\circ$  ( $c = 1$ , Dimethylformamid).

Kernresonanzspektrum ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:

2,9–3,45 (4H, Multiplett);

3,6–3,95 (1H, Multiplett);

4,22 (2H, AB Quartett,  $\Delta\delta = 0,27$  ppm,  $J = 16$  Hz);

4,53 (2H, AB Quartett,  $\Delta\delta = 0,29$  ppm,  $J = 15$  Hz);

7,1–7,5 (20H, Multiplett).

**5 (d) (S)-4-Benzyl-2-(triphenylmethoxymethyl)morpholin**

3,15 g Lithiumaluminiumhydrid wurden zu 350 ml Tetrahydrofuran gegeben, das 38,6 (S)-4-Benzyl-3-oxo-6-(triphenylmethoxymethyl)morpholin (hergestellt wie beschrieben in Stufe [c] oben) enthält. Das Reaktionsgemisch wurde 3,5 Stunden im Wasserbad bei  $75^\circ\text{C}$  gerührt, danach wurde ausreichend kristallines Natriumsulfatdecahydrat zur Zersetzung des überschüssigen Lithiumaluminiumhydrids zugegeben. Der Niederschlag wurde abgefiltert. Das Filtrat wurde unter verringertem Druck eingedampft und der Rückstand durch Silicagel-Säulenchromatographie im Volumenverhältnis 1:2 hinsichtlich Ethylacetat und Hexan als Elutionsmittel gereinigt. Ergebnis: 33,6 g der benannten Verbindung als Sirup.

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} +6,3^\circ$  ( $c = 1$ , Dimethylformamid).

Kernresonanzspektrum ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:

1,8–3,9 (9H, Multiplett);

3,48 (2H, Singulett);

7,1–7,5 (20H, Multiplett).

**5 (e) (S)-4-Benzyl-2-(hydroxymethyl)morpholin**

Ein Gemisch aus 140 ml Essigsäure und 70 ml Wasser mit 33,6 g (S)-4-Benzyl-2-(triphenylmethoxymethyl)morpholin (hergestellt wie beschrieben in Stufe [d] oben) wurde 2 Stunden bei  $100^\circ\text{C}$  gerührt. Gegen Ende dieser Zeit wurde die Reaktionslösung abgekühlt. Das abgetrennte Triphenylmethanol wurde abgefiltert, dann wurde das Lösungsmittel unter verringertem Druck abdestilliert. Die verbliebene Essigsäure wurde durch azeotrope Destillation mit Toluol entfernt. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie im Volumenverhältnis 1:9 hinsichtlich Methanol und Methylchlorid als Elutionsmittel gereinigt. Ergebnis: 14,8 g der benannten Verbindung als ein Öl.

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} +9,9^\circ$  ( $c = 1$ , Dimethylformamid).

Kernresonanzspektrum ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  ppm:

1,8–2,8 (5H, Multiplett);

3,48 (2H, Singulett);

3,45–4,0 (5H, Multiplett);

7,31 (5H, Singulett).

**5 (f) (S)-4-Butoxycarbonyl-2-(hydroxymethyl)morpholin**

2,3 g 10%iges Palladium-auf-Kohlenstoff wurden zu 120 ml Methanol gegeben, das 14,8 g (S)-4-Benzyl-2-hydroxymethylmorpholin (hergestellt wie beschrieben in Stufe [e] oben) enthält. Das Gemisch wurde 7 Stunden bei  $60^\circ\text{C}$  unter Wasserstoffgas bei Normaldruck gerührt. Gegen Ende dieser Zeit wurde der Katalysator abgefiltert. Dem Filtrat wurden 12 ml Triethylamin zugegeben, danach 20 ml Methylchloridlösung mit 15,6 g Di-t-Butylpyrocarbonat tropfenweise zum Gemisch im Eisbad gegeben. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann unter verringertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde durch Silicagel-Säulenchromatographie im Volumenverhältnis 1:1 von Ethylacetat und Hexan als Elutionsmittel gereinigt. Ergebnis: 12,2 g der benannten Verbindung als Sirup.

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} +8,3^\circ$  ( $c = 1$ , Dimethylformamid).

**5 (g) (S)-4-t-Butoxycarbonyl-2-[(4-nitrophenylsulfonyloxy)methyl]morpholin**

Wiederholt wurde ein Verfahren wie beschrieben in Zubereitung 1, mit der Ausnahme, daß 12,2 g (S)-4-t-Butoxycarbonyl-2-(hydroxymethyl)morpholin (hergestellt wie beschrieben in Stufe [f] oben) und 13,0 g p-Nitrobenzonsulfonylchlorid verwendet wurden. Ergebnis: 19,7 g der benannten Verbindung in Form von Kristallen, Fp. bei  $107^\circ\text{C}$ .

Drehung der Polarisationssebene  $[\alpha]_D^{25} +23,1^\circ$  ( $c = 1$ , Dimethylformamid).

Das Kernresonanzspektrum dieser Verbindung entsprach dem des Produktes aus Zubereitung 2.

**Rezeptur 1****Kapseln**

7-[3-(Methylamino)propoxy]-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid (Verbindung von Beispiel 8)	20,0 mg
Lactose	158,7 mg
Maisstärke	70,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,3 mg</u>
	250 mg

Die Pulver der oben erwähnten Komponenten wurden gut gemischt und durch ein Sieb mit Maschenzahl 60 gesiebt. (Tyler-Standard siebskala). 250 mg des fertigen Pulvers wurden ausgewogen und mit einer Gelatine kapsel Nr. 3 zur Herstellung der Kapseln ummantelt.

**Rezeptur 2****Tabletten**

7-[3-(Methylamino)propoxy]-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid (Verbindung von Beispiel 8)	20,0 mg
Lactose	154,0 mg
Maisstärke	25,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	200 mg

Die Pulver der Komponenten wurden gut gemischt und zu Tabletten von je 200 mg gepreßt. Falls erforderlich, können diese Tabletten mit einer Zuckerhülle versehen werden.

**Rezeptur 3****Kapseln**

7-[(RS)-3-Amino-2-methylbutoxy]-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid (Verbindung von Beispiel 36)	20,0 mg
Lactose	158,7 mg
Maisstärke	70,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,3 mg</u>
	250 mg

Die Pulver der Komponenten wurden gut gemischt und durch ein Sieb mit Maschenzahl 60 gesiebt. Ausgewogen wurden 250 mg des fertigen Pulvers und zur Herstellung der Kapseln mit einer Gelatine kapsel Nr. 3 ummantelt.

**Rezeptur 4****Tabletten**

7-[(RS)-3-Amino-2-methylbutoxy]-3,4,8-trimethylcumarinhydrochlorid (Verbindung von Beispiel 36)	20,0 mg
Lactose	154,0 mg
Maisstärke	25,0 mg
Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
	200 mg

Die Pulver der Komponenten wurden gut gemischt und zu Tabletten von je 200 mg gepreßt. Falls erforderlich, können die Tabletten mit einer Zuckerhülle versehen werden.